

Нарушения углеводного обмена при отравлении салицилатами: трудности диагностики, тактика врача

© Е.Е. Петряйкина^{1,2}, О.Ф. Выхристюк^{1,2}, И.Е. Колтунов^{1,2}

¹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский государственный университет дружбы народов», Москва, Россия

Проблема отравлений, в том числе лекарственными средствами, остается актуальной в педиатрической практике. Во многих случаях их причиной становится прием ненаркотических анальгетиков. В данной статье рассматривается проблема диагностики отравления салицилатами, имеющего проявления, схожие с симптомами манифестного диабета. Обсуждается общий патогенез отравления салицилатами, способы подтверждения диагноза, тактика лечения. На клиническом примере показана важность сбора анамнеза, физического обследования, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Описано проведенное лечение, которое позволило достичь хорошего клинического эффекта. Продемонстрировано клиническое значение мультидисциплинарного подхода к ведению «трудного пациента» в многопрофильном детском стационаре, позволившего не только достичь клинического результата, но и исключить дорогостоящее дополнительное обследование и возможное назначение избыточного лечения, связанного с нарушением углеводного обмена у пациентки, и минимизировать дополнительные стрессовые факторы для ребенка и его родителей.

Ключевые слова: клинический случай, побочные действия лекарств, отравления аспирином, междисциплинарное взаимодействие.

Carbohydrate metabolism disorders in salicylate poisoning: diagnostic problems and physician's tactics

© Elena E. Petryaykina^{1,2}, Olga F. Vykhrystyuk^{1,2}, Igor E. Koltunov^{1,2}

¹Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia; ²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Drug poisoning, in particular poisoning with analgesics, is a topical problem in pediatrics. Poisoning signs are diverse, and interdisciplinary collaboration is important for managing these conditions. In this article, we discuss the diagnostic problems of salicylate poisoning, symptoms of which are similar to those in diabetes. In addition, ways to confirm the diagnosis and treatment modalities are described.

Keywords: clinical case, drug side effects, aspirin poisoning, interdisciplinary collaboration.

Развитие современных технологий в быту, широкое применение лекарственных средств для лечения острых и хронических заболеваний в домашних условиях предъявляет повышенные требования к безопасности домашней среды. Пропорционально урбанизации населения и росту потребления химических средств в домашнем хозяйстве возрастает частота острых отравлений [1]. Количество больных с отравлениями превосходит число госпитализируемых по поводу острого инфаркта миокарда, а количество летальных исходов при этом в 2 раза больше, чем при дорожно-транспортных происшествиях. Отравления являются актуальной проблемой в педиатрии, поскольку в окружающей ребенка среде всегда присутствуют химические вещества, обладающие токсическим свойствами, а верификация диагноза затруднена из-за клинических «масок» патологического процесса и объективных затруднений при сборе анамнеза. Для характеристики отравлений широко используют существующие классификации ядов по принципу их действия (раздражающие, прижигающие, гемолитические и пр.) и «избирательной токсичности» (нефротоксические, гепатотоксические, кардиотоксические и др.). Клиническая классификация предусматривает выделение острых и хрониче-

ских отравлений, а также касается оценки тяжести состояния больного (легкое, средней тяжести, тяжелое и крайне тяжелое), что с учетом условий возникновения отравления (бытовое, производственное, медицинское) и его причины имеет большое значение в судебно-медицинской практике.

Отравление детей медикаментозными средствами чаще всего наблюдается в семьях, где неправильно хранят лекарства. Отравления взрослых происходят при случайной передозировке, суицидальных попытках и у лиц, страдающих наркоманией. Проявление отравлений чрезвычайно разнообразно и зависит от вида лекарственного вещества. К сожалению, в последнее время, особенно в мегаполисах, наблюдается раннее «взросление» детей, и у них все чаще причины лекарственного отравления становятся аналогичны таковым у взрослых.

С 2000 г. анальгетики устойчиво занимают первое место по причинам обращений в центры отравлений и среди причин смертельных отравлений. Причиной 12,6% случаев смертей, связанных с приемом анальгетиков, является отравление аспирином и содержащими его комбинированными препаратами [1, 2]. Существует две группы сложных эфиров салициловой кислоты: по фенольной (ацетилсали-

циловая кислота, или аспирин) и карбоксильной (включая метилсалицилат и фенолсалицилат) группы. Большинство исследований метаболизма салицилатов касаются аспирина.

При передозировке и отравлении аспирином максимальная сывороточная концентрация достигается более чем за 4–6 ч. Если при терапевтических концентрациях 90% вещества связывается с белком (альбумин), то при токсических концентрациях этот показатель снижается до 75% и менее, поскольку происходит насыщение связывающей способности белков. Объем распределения увеличивается при этом более чем до 0,3 л/кг (возможно, до 0,5 л/кг). По мере возрастания концентрации салицилатов ферменты двух из пяти путей их элиминации — образования салицидуровой кислоты и фенолглюкуронида — насыщаются. В результате как эти пути метаболизма, так и общая элиминация салицилатов начинают подчиняться кинетике не первого, а нулевого порядка [2].

Аспирин стимулирует дыхательный центр, что ведет к гипервентиляции и дыхательному алкалозу. К тому же, будучи слабыми кислотами, салицилаты нарушают работу почек, вследствие чего накапливаются неорганические кислоты. Салицилаты вмешиваются также в цикл Кребса, разобщают окислительное фосфорилирование, что приводит к метаболическому лактацидозу и потере энергии в виде тепла. Кроме того, салицилаты повышают распад жирных кислот и, следовательно, образование кетонových тел. В результате развивается метаболический ацидоз [3].

Хотя метаболический ацидоз иногда развивается уже на самых ранних стадиях интоксикации, первоначально, как правило, преобладает респираторный алкалоз. У детей из-за ограниченности резервов дыхательной системы ацидоз развивается быстрее.

При отравлении салицилатами отмечается несоответствие между концентрацией глюкозы в плазме и в спинномозговой жидкости: при нормальном содержании глюкозы в плазме ее концентрация в спинномозговой жидкости может быть низкой. Запас гликогена в печени уменьшается, а уровень лактата в плазме увеличивается, что указывает на частичную компенсацию гликолизом разобщения окислительного фосфорилирования. Повышение метаболических потребностей стимулирует липолиз и приводит к острому кетоацидозу, генез которого совершенно отличается от генеза кетоацидоза при сахарном диабете.

В токсических дозах аспирин сначала стимулирует, а потом угнетает центральную нервную систему (ЦНС), что может привести к тошноте, спутанности сознания, психозу и, наконец, к сопору или коме. При сывороточной концентрации салицилатов 20–45 мг% часто возникает шум в ушах, сопровождаемый легкой или умеренной обратимой потерей слуха.

Наиболее тяжелым осложнением со стороны дыхательной системы является синдром острого повреждения легких. Тошнота и рвота, возможно, являются результатом местного раздражающего действия при отравлениях низкими дозами или раздражения хеморецепторной триггерной зоны в продолговатом мозге при отравлениях высокими дозами. Геморрагический гастрит, снижение моторики желудка и спазм привратника являются результатом прямого раздражающего действия салицилатов на желудок. Салицилаты и их метаболиты выводятся почками, поэтому острое отравление аспирином в дозе выше 300 мг/кг или хроническое отравление аспирином могут привести к обратимой или необратимой острой почечной недостаточности (ОПН). Чаще всего из-за обезвоживания возникает преренальная ОПН, при которой нарушается экскреция неорганических и органических кислот. Гематологические последствия включают гипопротромбинемию и тромбоцитопатию. Гипертермия, возможно, является результатом усиления теплообразования в организме вследствие разобщения окислительного фосфорилирования. Резко выраженная мышечная ригидность, видимо, обусловлена истощением запасов АТФ и, как следствие, утратой мышечными волокнами способности к расслаблению [3, 4].

Подозрение на любое отравление, в том числе салицилатами (аспирин), требует экстренной госпитализации в стационар. Необходимо определить концентрацию салицилатов в сыворотке (используют номограмму Дона). После острого отравления повторяют исследования каждые 2 ч до снижения уровня салицилатов и стабилизации состояния пациента (3–5 раз). Дифференциальный диагноз у детей проводят с инфекцией, сепсисом, диабетическим кетоацидозом, другими состояниями, которые сопровождаются метаболическим ацидозом. Если предполагаемое количество препарата не превышает 100 мг/кг, отравление расценивают как легкое и не требующее лечения. Если предполагаемое количество препарата превышает 100 мг/кг, необходимо стационарное обследование и лечение. Госпитализация всегда требуется при выраженной интоксикации или суицидальной попытке; в последнем случае, необходима консультация психиатра.

Тактика ведения в зависимости от концентрации салицилатов в плазме крови [5]:

— до 50 мг% (тяжелые симптомы отсутствуют) — рвотные средства, промывание желудка через зонд (эффективно до 5 ч после отравления), сорбенты (активированный уголь), обильное питье;

— 50–100 мг% (часто возникает одышка, возможны гипергликемия, быстро сменяющаяся гипогликемией, и гипертермия) — рвотные средства, промывание желудка, сорбенты и инфузионная терапия глюколевыми растворами для нормализации кислотно-щелочного равновесия, регидратации, профи-

лактики гипогликемии и создания условий форсированного диуреза. При необходимости снижение температуры тела физическим охлаждением;

— выше 110 мг% при острых и 50 мг% при хронических отравлениях (нарушение функции почек и/или печени с ухудшением клиренса салицилатов, ацидозом, резистентном к проводимой терапии, некардиогенном отеке легких и нарушениях со стороны ЦНС) — дополнительно к указанному выше, ранний гемодиализ, гемосорбция;

— выше 160 мг% (остановка дыхания) — реанимационные мероприятия.

Симптоматическая терапия (во всех случаях) — противосудорожные и гемостатические средства, лечение почечной недостаточности и др.

Описание случая

В отделение эндокринологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения Москвы» поступила пациентка Б., 12 лет, с направляющим диагнозом: впервые выявленный сахарный диабет. Пациентка поступила по каналу «Скорая помощь» переводом из отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Измайловская ДГКБ ДЗМ», где она проходила лечение 2 сут в связи с жалобами на остро возникшее затруднение дыхания, слабость, сердцебиение, жажду, повышение температуры до 37,5 °С. При сборе анамнеза и клинико-лабораторном наблюдении в Измайловской больнице подозрений на возможность отравления не было, пациентка получала симптоматическое лечение по поводу острого респираторного вирусного заболевания (ОРВИ), дыхательной недостаточности 2-й степени с легким дыхательным ацидозом (без изменений на рентгенограмме легких и небольшими воспалительными изменениями в общем анализе крови). Дыхательная недостаточность не требовала респираторной поддержки. Пациентка получала инфузионную терапию глюкосолевыми растворами, антибактериальную терапию. При клинико-лабораторном наблюдении было выявлено повышение гликемии до 6,9 ммоль/л и глюкозурия до 18 ммоль/л (1%), после чего девочка была проконсультирована детским эндокринологом. Был заподозрен весьма дискуссионный (учитывая клинико-лабораторный симптомокомплекс) диагноз: сахарный диабет (СД) типа MODY-3. Ребенок был переведен в отделение эндокринологии Морозовской больницы. При переводе сохранялась слабость, гипорекия, дыхательная недостаточность 1-й степени.

При подробном сборе анамнеза у мамы и, главное, разговоре с девочкой было выяснено, что накануне госпитализации в Измайловскую больницу на фоне психотравмирующего фактора (ссора с подругой) пациентка приняла большое количество таблеток аспирина (количество точно не помнит, бо-

лее 10). Именно после этого появились выраженные вялость, шум в ушах, многократная рвота (от родителей скрыта), затруднения дыхания, с которыми пациентка была госпитализирована в Измайловскую больницу. При клинико-лабораторном наблюдении в Морозовской больнице — состояние средней тяжести, дыхательная недостаточность 1-й степени, клинико-лабораторных данных за манифестный СД не выявлено (гликированный гемоглобин 5,4%, гликемия в динамике от 3 до 6,7 ммоль/л, кетонемия — отрицательна, аглюкозурия), общий анализ крови — без патологии. Обращали на себя внимание тахипноэ до 36 в минуту, тахикардия до 90—100 в минуту, легкая смешанная одышка при нагрузке в отсутствие нарушений в биохимии крови, в том числе электролитных, выраженный систолический шум на верхушке в отсутствие изменений на ЭКГ. При УЗИ сердца выявлены редкие экстрасистолы со снижением гемодинамической эффективности. Заключение невролога: мелкоамашистый горизонтальный и вертикальный нистагм.

Учитывая данные анамнеза, осмотра, динамического клинико-лабораторного и инструментального наблюдения, был поставлен правильный клинический диагноз: отравление лекарственным препаратом (аспирин) средней тяжести.

После инфузионной терапии в течение еще 12 ч и назначения сорбентов, ребенок через сутки был в удовлетворительном состоянии и выписан домой под наблюдение педиатра по месту жительства с рекомендациями осмотра психиатром.

Заключение

Тщательный сбор анамнеза, возможность быстрого мультидисциплинарного обследования и лечения ребенка с назначением этиопатогенетической терапии в многопрофильном детском стационаре позволили:

- установить точный диагноз;
- эффективно оказать ребенку медицинскую помощь в полном объеме;
- избавить пациентку и членов ее семьи от длительной госпитализации, проведения необоснованного и дорогостоящего (в том числе, молекулярно-генетического) обследования в связи с неправильным предварительным диагнозом;
- избежать стрессовой ситуации для всей семьи по поводу подозрения на развитие манифестного СД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласие пациента. Родители пациента добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Клиническая токсикология детей и подростков / Под ред. И.В. Марковой, В.В. Афанасьева, Э.К. Цыбулькина. — СПб.: Интермедика, 1999. — Т. 1. — 304 с. [Markova IV, Afanasieva VV, Tsybulkina EK, editors. *Klinicheskaya toksikologiya detey i podrostkov*. Saint Petersburg: Intermedika; 1999. (in Russ.)].
2. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — 434 с. [Luzhnikov EA, Kostomarov LG. *Ostrye otravleniya: Rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow: Meditsina, 2000. (In Russ.)].
3. Селбст С.М. Секреты неотложной педиатрии: Пер. с англ. — М.: МЕД-пресс-информ, 2006. — С. 248—272. [Selbst SM. *Sekrety neotlozhnoy pediatrii*: translation from English. Moscow: MED-press-inform; 2006. (In Russ.)].
4. Острые отравления у детей. Диагностика и лечение / Под ред. Т.В. Парийской. — М.: ООО «Издательство АСТ», 2004. — 254 с. [Pariyskaya TV, editor. *Ostrye otravleniya u detey. Diagnostika i lechenie*. Moscow: Izdatelstvo AST; 2004. (In Russ.)].
5. Полин Р.А., Дитмар М.Ф. Секреты педиатрии. Пер. с англ. — М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 1999. [Polin RA, Dittmar MF. *Sekrety pediatrii*. Translation from English. Moscow: BINOM; SPb: Nevskiy dialect; 1999. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Петрайкина Елена Ефимовна, д.м.н., профессор [Elena E. Petraykina, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д.1/9 [address: 1-9 4th Dobrininsky per., 119049 Moscow, Russia]; телефон: +7(495)959-8831; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-2378>; eLibrary SPIN: 5997-7464; e-mail: lepet_morozko@mail.ru
Выхристюк Ольга Филипповна, д.м.н., профессор [Olga F. Vykhristyuk, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5692-3312>; eLibrary SPIN: 2245-1332; e-mail: o.pisec@bk.ru
Колтунов Игорь Ефимович, д.м.н., профессор [Igor E. Koltunov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3958-9265>; eLibrary SPIN: 4283-2321; e-mail: iekoltunoff@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 26.03.2017. Одобрена к публикации: 13.07.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Петрайкина Е.Е., Выхристюк О.Ф., Колтунов И.Е. Нарушения углеводного обмена при отравлении салицилатами: трудности диагностики, тактика врача // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №5. — С. 334—337. doi: 10.14341/probl2017635334-337

TO CITE THIS ARTICLE:

Petraykina EE, Vykhristyuk OF, Koltunov IE. Carbohydrate metabolism disorders in salicylate poisoning: diagnostic problems and physician's tactics. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(5):334-337. doi: 10.14341/probl2017635334-337