

RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE

Rezydentūras studiju fakultāte

Studiju programma “Anestezioloģija reanimatoloģija”

Osmolārās un anjonu spraugas izmaiņas saindēšanās gadījumā ar etilēnglikolu

Zinātniski pētnieciskais darbs

Darba autore: Anastasija Belinceva,
stud. apl. Nr. 014837

Darba vadītājs: MD Roberts Stašinskis

Rīga, 2023

Anotācija

Etilēnglikols ir bezkrāsains šķidrums ar saldenu garšu, kas bieži sastopams antifrīza sastāvā. Etilēnglikola izdzeršana izraisa nopietnu saindēšanos ar multiorgānu bojājumu un augstu mirstību. Saindēšanās diagnostika balstās pārsvara uz klīniskām izpausmēm un citiem nespecifiskiem testiem (seruma elektrolīti, anjonu sprauga, osmolārā sprauga, pH, kalcija oksalātu noteikšana urīnā). Pacientiem, kuri ir saindējušies ar etilēnglikolu raksturīga smaga metaboliska acidoze. Progresējot intoksikācijai, novēro augstu osmolāru spraugu, kas mazinās, metabolizējoties etilēnglikolam un sākotnēji nelielu anjonu spraugu, kas ar laiku pieaug.

Metodes. Retrospektīvs klīnisko ierakstu pētījums. Pētījumā iekļauti pacientu klīniskie ieraksti, kuri bija stacionēti Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīcā ar diagnozi: Saindēšanās ar etilēnglikolu laika posmā no 01.01.2012 līdz 31.12.2019. Visiem pacientiem organismā bija konstatēta etilēnglikola klātbūtne. Stacionēšanās laikā bija veiktas regulāras asins paraugu analīzes (pH, laktāts, anjonu sprauga, seruma osmolaritāte, urea, kreatinīns, glikoze, jonizētais kalcijs).

Rezultāti. Saindēšanās gadījumos ar etilēnglikolu novēro korelāciju starp laktāta un asiņu pH līmeņu izmaiņām. Saindēšanās gadījumos ar etilēnglikolu statistiski nozīmīgu korelāciju starp osmolāro spraugu un anjonu spraugu nenovēro. Iestāšanās brīdī novēro nozīmīgas korelācijas starp laktāta līmeni un osmolāro spraugu, starp laktāta līmeni un pH līmeni, starp laktāta līmeni un anjonu spraugu. Agrīni uzsāktās nieru aizstājterapijas rezultātā straujāk normalizējas pH līmenis.

Secinājumi. Asiņu pH, anjonu sprauga, osmolārā sprauga un laktāta līmeņi korelē savā starpā un tos var izmantot kā netiešos diagnostiskos kritērijus saindēšanās gadījumā ar etilēnglikolu.

Atslēgas vārdi: etilēnglikols, osmolārā sprauga, anjonu sprauga, saindēšanās, laktāts, asiņu pH, nieru aizstājterapija

Abstract

Ethylene glycole is a colorless, sweet-tasting liquid, which is often found in antifreeze. Ethylene glycol ingestion causes poisoning with multi-organ damage and high mortality. Diagnosis of poisoning is mainly based on clinical manifestations and other non-specific tests (serum electrolytes, anion gap, osmolar gap, pH, calcium oxalate crystals in urine). Ethylene glycol poisoning causes severe metabolic acidosis in patients. As intoxication progresses, a high osmolar gap is observed, which decreases as ethylene glycol is metabolized, and an initially small anion gap, which increases with time from ingestion.

Methods. A retrospective study of clinical records. The study includes the clinical records of patients who were hospitalized at Riga Eastern Clinical University Hospital with the diagnosis: "Ethylene glycol poisoning" in period 01.01.2012 – 21.12.2019. The presence of ethylene glycol was detected in all cases. During hospitalization, regular analyzes of blood samples were performed (blood pH, lactate, anion gap, serum osmolarity, urea, creatinine, glucose, ionized calcium).

Results. In ethylene glycol poisoning, a correlation between lactate and blood pH changes is observed. There is no statistically significant correlation between the osmolar gap and the anion gap. There are significant correlations between lactate level and osmolar gap, between lactate level and blood pH, between lactate level and anion gap. Early renal replacement therapy helps to normalize blood pH level more quickly.

Conclusions. Blood pH, anion gap, osmolar gap and lactate levels correlate with each other and can be used as diagnostic criteria for ethylene glycol poisoning.

Key words: ethylene glycol, osmolar gap, anion gap, poisoning, lactate, blood pH, renal replacement therapy

Saturs

Ievads	5
1. Teorētiskā daļa	7
1.1. Etilēnglikola toksikoloģija	7
1.2. Etilēnglikola metabolisms.....	8
1.3. Saindēšanās klīniskā aina.....	9
1.4. Saindēšanās diagnostika	11
1.5. Anjonu sprauga	14
1.6. Osmolāra sprauga	16
1.7. Osmolārās un anjonu spraugas attiecības saindēšanās gadījumā ar etilēnglikolu	18
2. Praktiskā daļa	20
2.1. Pētījuma metodoloģija	20
Diskusija	29
Secinājumi	31
Izmantotie avoti	32
Pielikumi	35
Galvojums	36
Ētikas komitējas atzinums	

Ievads

Etilēnglikols ir ļoti toksisks šķidrums bez smaržas, ar saldenu garšu. Tas spēj pazemināt ūdens sasalšanas temperatūru, tāpēc to lieto automašīnu antifrīzu sastāvā, tas arī ir atrodams logu tīrāmo līdzekļu sastāvā, kā arī etilēnglikols var būt nelegālā alkohola sastāvā.

Katru gadu ASV tiek reģistrēts >5,5 tūkstoši saindēšanās gadījumu ar etilēnglikolu, 84% gadījumu saindēšanās notiek nejauši, 2/3 upuru ir vīrieši. Mirstība no intoksikācijas ir 1 – 22% atkarībā no izdzerta etilēnglikola daudzuma un medicīniskās aprūpes sniegšanas. Apvienotajā Karalistē tiek konstatēti līdz 400 saindēšanās ar etilēnglikolu gadā, 18% no tā skaita ir bērni [1].

2020. gadā, Covid-19 pandēmijas laikā, kad bija ieviesti stingri ierobežojumi pandēmijas apturēšanas nolūkos, Dienvidāfrikā bija stingri ierobežota alkohola pārdošana. Tajā laikā 14 cilvēki bija miruši un vēl vairāki cilvēki cietuši no smagas intoksikācijas ar alkohola surogātiem, tajā skaitā ar etilēnglikolu. Par līdzīgiem saindēšanās gadījumiem šajā laika posmā bija ziņots arī Irānā un ASV [2].

Latvijā arī ik gadu slimnīcās tiek stacionēti smagā stāvoklī esoši pacienti ar etilēnglikola saindēšanos. Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīcā (RAKUS) vidēji gada laikā ārstējas 5 – 20 pacienti, pirms 10 gadiem to skaits bija 40 – 50 pacienti gadā. Datu par saindēšanos visā valstī nav, jo ir ierobežota etilēnglikola saindēšanās diagnostika.

Iedzerot etilēnglikolu, saindēšanās agrīnās pazīmes ir: vemšana, paātrināta elpošana, metabolā acidoze, sirds un asinsvadu disfunkcija, progresējot intoksikācijai var attīstīties akūta nieru mazspēja un iestatīes nāve [3].

Pacientiem, kuri saindējušies ar etilēnglikolu, diagnozes noteikšana balstās galvenokārt uz anamnēzes datiem un klīniskām izpausmēm, etilēnglikola konstatēšanu serumā un citām izmaiņām laboratoriskajās analīzēs. Etilēnglikola koncentrācija serumā lielāka par 50 mg/dL parasti ir saistīta ar smagu intoksikāciju, kaut gan mazāka koncentrācija neizslēdz nopietnu intoksikāciju (tas varētu nozīmēt, ka liela daļa etilēnglikola ir jau metabolizējusies). Etilēnglikola intoksikācijai ir raksturīga metaboliska acidoze ar lielu anjonu spraugu (pH <7,1, seruma bikarbonāts <2 meq/l, anjonu sprauga >10 mosm/l), palielināta asiņu osmolaritāte.

Darba mērķis:

Izvērtēt asiņu pH, anjonu spraugas, osmolārās spraugas un laktāta līmeņu izmaiņas pacientiem, kuriem ir saindēšanās ar etilēnglikolu.

Darba hipotēze:

Asiņu pH, anjonu sprauga, osmolārā sprauga un laktāta līmeņi korelē savā starpā un tos var izmantot kā netiešos diagnostiskos kritērijus saindēšanās gadījumā ar etilēnglikolu.

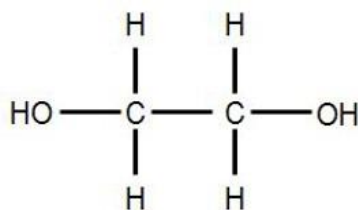
Darba uzdevumi:

1. Analizēt asiņu pH līmeņa, anjonu spraugas, osmolārās spraugas un laktāta līmeņu dinamiku saindēšanās gadījumā ar etilēnglikolu.
2. Izvērtēt korelācijas starp pētamajiem parametriem (osmolārās spraugas un anjonu spraugas korelācija, asiņu pH līmeņa un laktāta līmeņa korelācija, laktāta līmeņa un anjonu spraugas korelācija, laktāta līmeņa un osmolārās spraugas korelācija).

1. Teorētiskā daļa

1.1. Etilēnglikola toksikoloģija

Etilēnglikols jeb 1, 2-etandiols ir bezkrāsains, viskozs šķidrums ar saldenu garšu. Savienojums ir negaistošs, molekulāra masa ir 62,07 g/mol. Etilēnglikols labi šķīst ūdenī un spirtā, tas var absorbēt divreiz lielāku ūdens daudzumu par savu svaru. Etilēnglikola distribūcijas dziļums ir vienāds ar ķermeņa ūdens distribūcijas dziļumu (Vd ir 0,6 – 0,7 l/kg) [4].



Atēls Nr. 1.1. Etilēnglikola ķīmiskā formula [1].

Tā kā viena no etilēnglikola īpašībām ir spēja samazināt šķidrums sasalšanas temperatūru, to bieži izmanto antifrīzu sastāvā un dzesēšanas sistēmu iekārtās. To plaši izmanto kā antifrīzu vai atledošanas šķidrumu automašīnām, laivām, lidmašīnām. Vēl etilēnglikolu pielieto plastmasas, plēvju, šķīdinātāju, krāsu ķīmiskajā sintēzē.

Izdzertot etilēnglikolu, cilvēka organismā tas sadalās toksiskos metabolītus, kas izraisa smagu saindēšanās ainu un bieži novēro letālus iznākumus. Tomēr joprojām ik pa laikam pasaulē un arī Latvijā tiek novēroti gadījumi, kad cilvēki dažādu iemeslu dēļ (suicīda nolūkos, netīšām izdzertot, lietojot etilspirta vietā u.c.) saindējas ar etilēnglikolu. Savlaicīga diagnostika pēc saindēšanās ar etilēnglikolu ļauj apturēt toksisku metabolītu veidošanos, izvairīties no dzīvībai bīstamām neatgriezeniskām komplikācijām un pacienta nāves.

Agrīnā klīniska aina ietver samērā nespecifiskus simptomus, tādus kā: izmainīts apziņas stāvoklis, galvassāpes, neskaidra runa, ataksija, nistagms, slikta dūša, vemšana. Pastāv virkne citu patoloģiju, kurām ir raksturīgs līdzīgu simptomu kopums.

Visdrošākais veids kā var pierādīt saindēšanos ar etilēnglikolu ir etilēnglikola noteikšana asins serumā, tomēr šī metode daudzās iestādēs ir ierobežota, jo ne visās iestādēs ir pieejams speciāls aprīkojums [5].

Vienīgā iestāde Latvijā, kur var noteikt etilēnglikola klātbūtni bioloģiskajā materiālā ir Tiesu medicīnas ekspertīzes centra tiesu toksikoloģijas laboratorija, tomēr arī analīzes veikšana aizņem laiku un nav pieejama jebkurā diennaktī brīdī, līdz ar to šī analīze nevar kalpot kā skrīninga metode ārkārtas situācijā. Šajā gadījumā par noderīgu instrumentu agrīnai diagnostikai var izmantot netiešus testus.

1.2. Etilēnglikola metabolisms

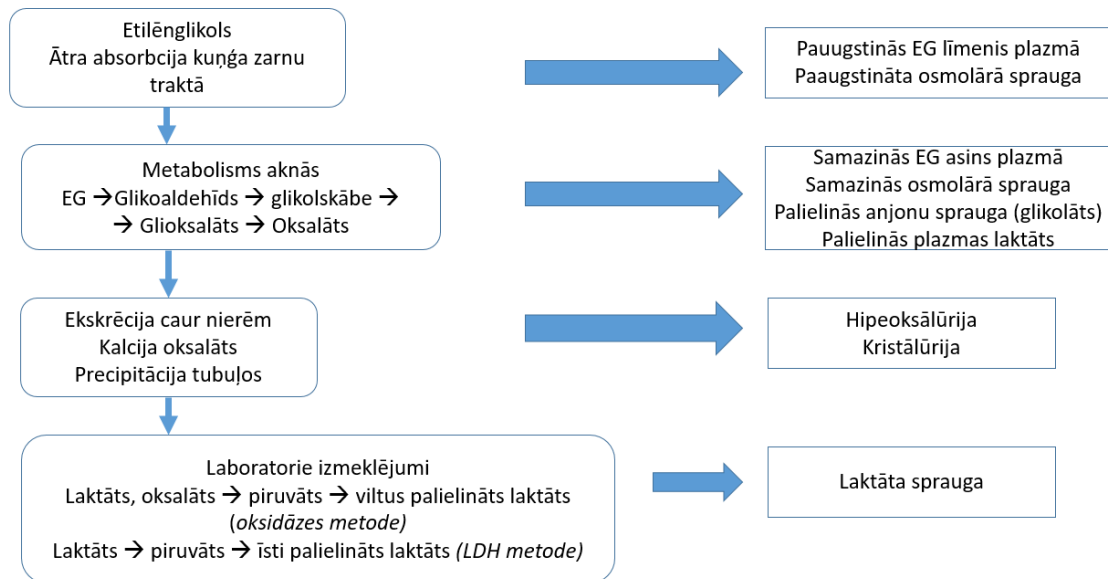
Pēc iekšķīgās etilēnglikola lietošanas, tas ātri un pilnībā uzsūcas kuņģa zarnu traktā (maksimālā koncentrācija serumā parasti tiek sasniegta vienas – divu stundu laikā). Etilēnglikola pusizvadīšanas periods sasniedz 3 – 9 h. Neliels etilēnglikola daudzums tiek izdalīts caur nierēm. Tālāk notiek divpakāpju oksidēšana ar alkoholdehidrogenāzi (ADH) un aldehīddehidrogenāzi, kas izraisa toksisku metabolītu veidošanos. Tālākam etilēnglikola metabolismam līdz netoksiskām substancēm nepieciešams piridoksīns, tiamīns un magnijs [4]. Ir dati, ka piridoksīna un tiamīna ievadīšana mazina etilēnglikola toksicitāti, bet nav noteikts, cik lielās devās tie ir jāievada, lai būtu efekts.

Etilēnglikola eliminācija pēc ADH inhibīcijas (piemēram, ar etanolu vai fomepizolu) gandrīz pilnīgi notiek caur nierēm un etilēnglikola pussabrukšanas periods sasniedz 14 h, ja nieru darbība nav traucēta. Etilēnglikola metabolisma skābie produkti, ieskaitot pienskābi, nosaka anjonu spraugas metaboliskas acidozes veidošanos.

Etilēnglikola metabolisma rezultātā rodas glikolāts, glioksalāts un oksalāts (skat. attēlu Nr. 2). Alkoholdehidrogenāzes ietekmē veidojas glikoaldehīds, kas ātri metabolizējas glikolskābē. Savukārt glikolskābes metabolisms skābeņskābē un oksalātos notiek jau daudz lēnāk un tieši glikolskābe var akumulēties līdz toksiskam līmenim [6].

Pie metabolītu līmeņa plazmā ir >20 mg/dL (aptuveni 3 mmol/l etilēnglikola), tie izraisa specifiskas neatgriezeniskas izmaiņas orgānos. Galvenais oksalāta bojājuma mērķa orgāns ir nieres. Iedarbojoties uz tām, oksalāti izraisa akūtu nieru mazspēju, kas, savukārt palēnina etilēnglikola izvadīšanas ātrumu. Nieru mazspēja primāri saistīta ar glikolāta

izraisītiem kanāliņu bojājumiem (glikolāts, saistoties ar kalciju, izraisa hipokalciēmiju, veido kalcija oksalāta kristālus un aizsprosto nieru kanāliņus).



Attēls Nr. 1.2. Etilēnglikola metabolisms. (Adaptēts no Ahmad Y et al.) [7].

Pacientiem, kas saindējas ar etilēnglikolu, novēro smagu metabolisku acidozi, kas korelē ar toksisku skābu metabolītu uzkrāšanos. Acidēmija palielina toksisku metabolītu spēju iekļūt šūnās, tādējādi stipri nomācot CNS darbību un izraisot straujas smagas hipoksijas attīstību.

1.3. Saindēšanās klīniskā aina

Etilēnglikola intoksikācijai izšķir trīs fāzes: neiroloģiska fāze, kardiopulmonāla fāze un nieru bojājuma fāze. Etilēnglikola metabolisms notiek aknās pirmo 6 – 12 h laikā. Tieši šajā periodā veidojas skābie metabolīti un attīstās metaboliskā acidoze ar augstu anjonu spraugu, kas noved pie multiorgānu mazspējas [8].

Pirmajās 12 h pēc etilēnglikola uzņemšanas sākotnējam apreibumam un eiforijai ātri seko centrālās nervu sistēmas nomākums un iespējama koma, hipotonija un krampji. Sākotnēji kompensatori progresē hiperventilācija un paralēli attīstās smaga metaboliska acidoze, kā arī attīstās sastrēguma sirds mazspēja. Vidēji otrajā un trešajā dienā pacientiem

parādās sāpes sānos, progresē oligūrija, kas klīniski liecina par akūtu nieru mazspēju. Nierēs no skābiem metabolītiem veidojas kalcija oksalāta kristāli, novēro hipokalciēmiju un hidronefrozes attīstību [9].

Kalcija oksalātu kristālu izgulsnēšanos novēro ne tikai nierēs, bet tos var atrast arī citos orgānos (piemēram, smadzenēs). Nierēs kalcija oksalāta kristālu izgulsnēšanās izraisa nieru kanāliņu nekrozi un rezultējas ar akūtu nieru mazspēju 48 – 72 h laikā pēc etilēnglikola ekspozīcijas, kā arī līdz septītai dienai progresē neiroloģiskā simptomātika. Vislielāku mirstību novēro pirmajās 48 h kopš saindēšanās brīža smagas metaboliskas acidozes dēļ, tomēr arī vēlāk pacienti var nomirt no nieru bojājuma un neirotoksicitātes [10]. Nieru bojājums kalcija oksalāta kristālu izgulsnēšanas dēļ var ilgt līdz 45 dienām. Akūtas nieru mazspējas gadījumā iesaka pielietot hemodialīzi, līdz brīdīm, kamēr neatjaunojas nieru funkcija [11].

Etilēnglikola intoksikācijas simptomi var būt līdzīgi etanola intoksikācijas simptomiem (novēro apreibumu, CNS nomākumu), turklāt etanola lietošana šos simptomus pastiprina. Svarīgi atzīmēt, ka izolēti lietojot etilēnglikolu, nenovēro alkohola smaku pacienta izelpotā gaisā un dažreiz tas var kalpot kā diferenciāldiagnostiska pazīme. Etilēnglikols var izraisīt tetāniju un kraniālo nervu paralīzi (domājams, ka tas ir saistīts ar oksalātu izraisītu hipokalciēmiju un oksalāta kristālu izgulsnēšanos galvas smadzenēs). Smadzeņu tūska ar galvas smadzeņu stumbra iekļīlēšanos un multiorgānu disfunkcijas sindroms novērojams pacientiem ar smagu intoksikāciju un bieži ir iemesls letālam iznākamam [12].

Antifrīzs, dzesēšanas šķidrums un citu etilēnglikolu saturošu līdzekļu sastāvā parasti ir arī vairāki piemaisījumi, kas var mainīt klīnisku ainu un ārstēšanas stratēģiju, līdz ar to ārkārtīgi svarīga pilnīga saindēšanas anamnēze. Bez tam, jāpievērš uzmanība arī klīniskai simptomātikai (piem., sāpes muguras josta daļā, sānos, hematūrija, oligūrija vai anūrija), kas var netieši apstiprināt aizdomas par saindēšanos ar etilēnglikolu.

Bez savlaicīgas ārstēšanas, perorāli uzņemta etilēnglikola deva 1 g/kg ir potenciāli letāla. Pieņemts uzskatīt, ka rūpnieciskie šķidrums satur 0,6 g/ml etilēnglikola, ja uz etiķetes nav norādīta cita koncentrācija. Ir svarīgi noskaidrot, cik sen notikusi saindēšanās, vai bija lietots alkohols (etilspirts), jo etanols konkurējoši inhibē ADH (alkoholdehidrogenāzi), tādējādi iespaidot etilēnglikola toksisko metabolītu veidošanos procesu - šajā gadījumā

etilēnglikola toksicitāte tiek aizkavēta, īpaši tas ir jāievēro, sastapoties ar hroniskiem alkohola lietotājiem, kuri var uzņemt neskaidras izcelsmes alkoholu saturošus šķidrumus [12].

Lai samazinātu surogāta alkohola kaitīgo ietekmi, ideālā gadījumā būtu jāaizliedz etilēnglikola lietošana rūpniecībā. Citiem iespējamiem surogātiem (piemēram, automašīnu produkti, antifrīzi, logu stiklu mazgājamie līdzekļi u.c.) vajadzētu pievienot rūgtvielas, lai izvairītos no to lietošanas uzturā [3].

1.4. Saindēšanās diagnostika

Etilēnglikola intoksikācijas diagnozes noteikšana dažreiz ir sarežģīta un izaicinoša. Saindēšanos parasti diagnosticē klīniski (ir skaidri zināma saindēšanās anamnēze vai ir vairāki simptomi, kas pamatoti liek domāt par saindēšanos ar alkohola surogātiem); gāzu hromatogrāfija, kas ir daudz precīzāka, ne vienmēr ir pieejama tūlīt pēc pacienta iestāšanās slimnīcā, kā arī dažām slimnīcām trūkst resursu šādām manipulācijām, kā arī šī analīze prasa ilgāku laiku un atbilde nevar būt sniegta uzreiz. Automašīnu dzesēšanas šķidrums, antifrīzs var saturēt arī pretkorozijas līdzekļus (piemēram, nātrija nitrītu vai nitrātu), kuru klātbūtne var nebūt norādīta uz etiķētes vai drošības datu lapā un tas var mainīt klasisku klīnisko ainu [11].

Īsi pēc saindēšanās pacientiem novēro vieglu apreibumu, sedāciju, laboratoriski asins gāzu analīzē būs liela osmolārā sprauga (>25), bet acidoze būs minimāla. Jo lielāks laiks ir pagājis kopš saindēšanās brīža, jo saindēšanās klīniskā aina ir smagāka: pacientiem novēro komu, Kusmaula tipa elpošanu, krampjus, hiperpnoju, hipotensiju, kraniālo nervu paralīzi, tetāniju. Sūdzības par sāpēm sānos, hematūrija, oligūrija vai anūrija liecinās par progresējošu saindēšanos un nieru mazspējas attīstību. Ja ir pagājušas vairākas stundas kopš saindēšanās brīža, laboratoriski pacientiem novēro smagu metabolisku acidozi ar lielu anjonu spraugu (piemēram, bikarbonāta līmenis <8 meq/l vai mmol/l) kopā ar paaugstinātu osmolāro spraugu [13].

Dažās laboratorijās joprojām izmanto etilēnglikola fermentatīvās noteikšanas metodes, taču tās var dot kļūdaini pozitīvus rezultātus (piemēram, smagas acetaminofēna intoksikācijas gadījumā vai propilēnglikola, 2,3-butāndiola piejaukumu dēļ). Tiek izstrādāti

un pētīti citi diagnostikas testi, bet neviens no tiem joprojām nav apstiprināts ātrai diagnostikas veikšanai [11].

Gāzu hromatogrāfija ar liesmas jonizāciju ir zelta standarts etilēnglikola kvantitatīvai noteikšanai asinīs. Šī ir precīza, specializēta metode un analīzes laiks aizņem aptuveni 4 h. Kā jau bija minēts, trūkumi šai metodei ir ierobežota pieejamība un ilgs izmeklēšanas laiks. Ņemot vērā, ka stāvoklis pacientiem ar etilēnglikola intoksikāciju bieži vien ir ļoti smags, nav iespējas sagaidīt gāzu hromatogrāfijas atbildi un jārikojas ātri, lai paspētu izglābt pacientu. Jāatzīmē arī to, ka neskatoties uz gāzes hromatogrāfijas metodes augstu precizitāti, novēro sliktu korelāciju starp etilēnglikola koncentrāciju serumā un klīniskiem simptomiem. Ir bijuši gadījumi, kad smagā stāvoklī esošam pacientam sākotnēji etilēnglikols nebija konstatēts paraugā, bet vēlāk ir atrasts. Šādu toksicitāti ar zemu vai nenosakāmu etilēnglikola līmeni skaidro ar to, ka stājoties slimnīcā pacienta organismā etilēnglikols jau ir metabolizējies, jo ir pagājis ilgs laiks kopš ekspozīcijas. Tomēr līdzīgas situācijas vairāk ir izņēmuma gadījumi [14].

Visiem pacientiem, kam ir aizdomas par alkohola un/vai surogātu toksisku darbību, būtu jāveic papildus laboratoriskie testi: bāzes elektrolītu līmenis ar anjonu spraugas noteikšanu, kalcija līmenis serumā, seruma kreatinīna un urea līmenis, arteriālo gāzu analīze, etanola koncentrācija serumā, seruma osmolaritāte, ja ir iespēja – arī metanola, etilēnglikola, izopropilspirta koncentrācija serumā. Arteriālo gāzu analīze ir ātra un diezgan informatīva metode, kas netieši var ļaut spriest par iespējamo diagnozi.

Saindēšanai ar etilēnglikolu ir raksturīga smaga metaboliska acidoze. **pH** līmeņa pazemināšanas arteriālajās asinīs $<7,35$ atspoguļo skābu metabolītu uzkrāšanos etilēnglikola metabolisma rezultātā. Metaboliskās acidozes attīstība notiek paralēli anjonu spraugas paaugstināšanai. 1999. gadā Amerikas klīniskās toksikoloģijas akadēmijā kritērijs $\text{pH} < 7,3$ bija iekļauts etilēnglikola intoksikācijas ārstēšanas vadlīnijās, kaut gan ieteikums bija balstīts uz ierobežotiem klīniskiem datiem. Uzskata, ka **pH** ļoti cieši korelē ar akūtas nieru mazspējas attīstību un to var lietot kā nieru mazspējas prognostisku rādītāju [14].

Atbilstoši metaboliskas acidozes ainai, asinsgāzu analīzē redzēs pazeminātu **bikarbonātu līmeni** (HCO_3^-), kas mainās sakarā ar to, ka organisms mēģina kompensēt acidozi [13].

Ir ziņots par **methemoglobinēmiju** pēc liela etilēnglikola daudzuma izdzeršanas, tādēļ pacientiem ar cianozi un izteiktu audu hipoksiju (kas klīniski var izpausties kā tahikardija, galvassāpes, letargija), jāizvērtē iespējama methemoglobinēmija.

Pacienti, kuriem apstiprināta saindēšanās ar etilēnglikolu var novērot **paaugstinātu laktāta līmeni**. Dažos gadījumos tas ir saistīts ar patiesu laktāta pieaugumu (parasti nelielu), tomēr citos gadījumos laktāta koncentrācija var būt dramatiski un nepatiesi paaugstināta, jo daži laboratorijas instrumenti nespēj atšķirt laktātu no glikolāta vai glioksalāta – diviem etilēnglikola metabolītiem, kuri pēc struktūras ir līdzīgi laktātam. Šādi kļūdaini rezultāti biežāk ir sastopami, izmantojot gāzu analizatorus, kas ir pieejami uz vietas, precīzākus rezultātus dod specifiskākie ķīmiskie analizatori, kas atrodas specifiskajās laboratorijās. Neīsti paaugstināts laktāta līmenis novērojams, ja izmanto laktāta oksidāzes metodi, bet precīzāka laktāta noteikšana ir iespējama ar laktatdehidrogenāzes metodi (šī metode ir jūtīgāka tieši pret laktātu). Laktāta noteikšanu ar dažādām metodēm arī varētu izmantot kā ātru diagnostikas rīku, izmeklējot pacientu, kuram ir iespējama saindēšanās ar etilēnglikolu [15].

Ir ļoti svarīgi atšķirt īstu laktātacidozi no nepatiesa laktāta pieauguma skābo toksisko metabolītu uzkrāšanās dēļ. Īstai laktātacidozei izšķir vairākus tipus:

- tips A, saistīts ar klīniski pierādītu sliktu audu perfūziju vai asins oksigenāciju (hipoksisks tips);
- tips B, ja nav klīnisku pierādījumu par sliktu audu perfūziju vai asins oksigenāciju;
- D-laktātacidoze, kas ir saistīta ar īsas zarnas sindroma smagiem gadījumiem ar D-pienskābes nonākšanu kopējā cirkulācijā [16].

Hipokalciēmija arī ir raksturīga pacientiem, kuriem konstatēta saindēšanās ar etilēnglikolu. Samazināta jonizētā kalcijs koncentrācija saistīta ar kompleksu veidošanos starp skābeņskābi un kalciju, kas tālāk izgulsnējas orgānos izraisot to bojājumu. Tipiski hipokalciēmiju novēro vismaz pēc 6 – 8 h kopš ekspozīcijas brīža, kad liela etilēnglikola daļa ir metabolizēta. Hipokalciēmija kopā ar citām atradnēm palīdz apstiprināt diagnozi par etilēnglikola intoksikāciju un izslēgt citu surogātu lietošanu, jo ar citiem spirtiem kalcijs veido savienojumus daudz retāk. Hipokalciēmija pacientiem var klīniski izpausties ar QT intervāla pagarināšanos EKG [14].

Tomēr ir arī pretrunīgi dati: piemēram, *Sutter M. E. Et al.* savā pētījumā, kurā piedalījās 102 pacienti ar diagnozi “Saindēšanās ar etilēnglikolu” nenovēroja hipokalciēmiju. Pētījuma autori bija pārsteigti, ka pacientiem nebija novērota hipokalciēmija, bet tieši otrādi, kalcija līmenis bija normāls vai pat paaugstināts un saistīja to ar īsu etilēnglikola ekspozīcijas laiku [17].

Urīna izmeklēšana ar fluorescences metodi var norādīt uz **oksalāta kristālu** klātbūtni, kas apstiprina aizdomas par saindēšanos ar etilēnglikolu. Kalcija oksalāta kristāli parādās urīnā pēc 4 – 8 h kopš saindēšanās brīža. Var redzēt divu veidu oksalāta kristālus: adatveida monohidrāta kristālus un aploksnes veida dihidrāta kristālus. Urīna fluorescencei trūkst jūtīguma, jo ne visu etilēnglikolu saturošo šķīdumu sastāvā ir fluorescēns un kristālus var atrast tikai neilgu lika periodu kopš saindēšanās brīža, kā arī dažreiz oksalāta kristālus var sajaukt ar citām vielām, kas nav saistīti ar etilēnglikola metabolismu [12].

Otrs trūkums šai metodei ir tāds, ka ir nepieciešams noteikts urīna parauga pH līmenis: rezultāts nebūs, ja urīna pH būs <4,5. Urīna fluorescences rezultāts ir atkarīgs arī no laika kopš saindēšanas brīža: jutība ievērojami samazinās, ja kopš etilēnglikola uzņemšanas ir pagājušas 4 – 6 h [14].

Tomēr, ja urīnā netiek konstatēti oksalāta kristāli, tas nenozīmē, ka var izslēgt saindēšanos ar etilēnglikolu (iespējams, ka bija mazs ekspozīcijas laiks kopš saindēšanas brīža vai uzņemtais etilēnglikola daudzums ir niecīgs) [18].

1.5. Anjonu sprauga

Anjonu sprauga (AG) ir aprēķināts parametrs, ko iegūst no plazmas bikarbonāta un diviem vai trim plazmas elektrolītu koncentrācijām (nātrijs, kālijs un hlorīds). Pēc elektroķīmiskās neitralitātes likuma kopējai anjonu koncentrācijai (izmērīta un neizmērīta) ir jābūt vienādai ar kopējo katjonu koncentrāciju. Anjonu sprauga atspoguļo, ka galvenā katjona (nātrijs) koncentrācija pārsniedz citu divu biežāk sastopamo anjonu (bikarbonāts un hlorīds) koncentrāciju plazmā. Plazmā ir arī citi neizmērītie katjoni (magnijs, kalcijs) un anjoni (proteīni – albumīns; organiskās skābes – laktāts; sulfāti, fosfāti). Palielināta anjonu sprauga norāda uz bikarbonātu zudumu bez vienlaicīga hlorīdjonu līmeņa pieauguma. Elektroneitralitāti uztur paaugstināts neizmērīto anjonu līmeņus, kas netiek iekļauts anjonu

spraugas aprēķinā, tādējādi rodas augsts anjonu spraugas rezultāts. Šī definīcija vislabāk izskaidro anjonu spraugas klīnisko lietderību, jo klīniski nozīmīgas anjonu spraugas izmaiņas gandrīz vienmēr ir saistītas ar neizmērītu anjonu vai katjonu līmeņa pieaugumu vai samazināšanos.

Ir divas formulas, pēc kurām var aprēķināt anjonu spraugu, visbiežāk tiek lietota starpība starp galvenā plazmas katjona koncentrāciju (nātriju) un citu divu katjonu summu (hlorīdi un bikarbonāts). Otrā formulā ietilpst arī kālijs.

$$AG = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

$$AG (K^+) = ([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

Anjonu spraugas normas robežas ir 8 – 16 mmol/l vai 10 – 20 mmol/l (ja ir izmantota formula ar kāliju).

Anjonu spraugas klīniska nozīme ir svarīga pacientiem ar skābju bāzes līdzsvara traucējumiem, īpaši metaboliskas acidozes gadījumā. Pacientiem ar metabolisku acidozi anjonu spraugas izmaiņas var dot informāciju par acidozes iespējamo cēloni [19].

Saindēšanās gadījumā ar etilēnglikolu glikolskābe ir galvenais cēlonis anjonu spraugas pieaugumam. Svarīgi atcerēties, ka anjonu sprauga būs paaugstināta pēc kāda laika kopš saindēšanās brīža, kad etilēnglikols ir metabolizējies glikolskābē. Etilēnglikola pusizvades laiks ir ~3 h, līdz ar to anjonu spraugas pieaugums būs sagaidāms >3 h kopš saindēšanās brīža un pat ilgāk, īpaši ja vienlaicīgi pacients ir lietojis alkoholu, kas izmaina etilēnglikola metabolismu [14].

Augsta anjonu sprauga raksturīga ne tikai etilēnglikola intoksikācijai, bet arī citiem stāvokļiem, piemēram, ar augstu anjonu spraugu izpaužas saindēšanās ar salicilskābi, metanolu, kā arī šādu stāvokli var provocēt urēmija, diabētiskā ketoacidoze, paraldehīdu intoksikācija, propilēnglikola intoksikācija, izoniazīda pārdozēšana, ibuprofēna pārdozēšana, badošanas ketoacidoze, dzelzs, inhalanti (oglekļa monoksīds, toluēns) [20]. Kaut gan literatūrā nav minēts, cik lielai jābūt anjonu spragai saindēšanās gadījumā ar etilēnglikolu, lai apgalvotu par diagnozes precizitāti, *Tung R. C. Et al.* savā pētījumā salīdzinot anjonu spraugu saindēšanos gadījumos ar etilēnglikolu un metanolu, atzīmē, ka

pacientiem ar etilēnglikola saindēšanos bija ievērojami augstāka, nekā metanola intoksikācijas gadījumā, kā arī saindēšanās klīniskā aina attīstījās straujāk [6].

1.6. Osmolāra sprauga

Pēc saindēšanās ar etilēnglikolu paaugstinās **osmolārā sprauga** (tas notiek uz nejonizēta etilēnglikola uzkrāšanas rēķina). Asins seruma osmolaritāti nosaka dažādu izšķīdušo vielu koncentrācija plazmā. Veseliem cilvēkiem nātrija sāļi (galvenokārt nātrija hlorīds un bikarbonāts), glikoze un urīnviela ir galvenās cirkulējošas vielas. Ja serumā augstās koncentrācijās nav citu izšķīdušo vielu, tas šo trīs vielu koncentrācijas var izmantot, lai aprēķinātu osmolaritāti:

$$\text{Kalkulēta Posm} = 2 * [\text{Na}^+] + [\text{glikoze}] + [\text{urea}] \text{ (mosm/l)}$$

Osmolaritāti var noteikt arī tieši izmantojot krioskopisko metodi. **Osmolārā sprauga** (*osmolar gap* – **OG**) veidojas no izmērītas un kalkulētas plazmas osmolaritātes starpības [8].

$$\text{OG} = \text{izmērīta osmolaritāte} - \text{kalkulēta osmolaritāte}$$

Par normālu osmolāru spraugu uzskata, ja tā ir robežās: $\text{OG} = [-10 \text{ līdz } +10]$ mOsm/l.

Par paaugstinātu seruma osmolaritāti runa tad, ja izmērīta osmolaritāte pārsniedz kalkulēto osmolaritāti vairāk nekā par 10 mOsm/l. Ļoti augsta osmolārā sprauga ir >50 mOsm/l.

Galvenie iemesli, kad novēro visvairāk paaugstinātu osmolāro spraugu ir tieši saindēšanās ar alkohola surogātiem (īpaši ar etilēnglikolu, metanolu un propilēnglikolu, izopropilspirtu) [21].

Citi cēloņi, kas var izraisīt osmolārās spraugas paaugstināšanos ir: smaga hroniska nieru slimība ar regulāru dialīzi, diabētiskā vai alkohola izraisīta ketoacidoze, laktātacidoze, paraldehīdu intoksikācija [22].

Plazmas osmolaritātes un osmolārās spraugas noteikšana ir viegli pieejama un ātra diagnostikas metode, kas var sniegt svarīgu informāciju, tāpēc klīnicistiem būtu jāspēj interpretēt šo testu, lai agrīni pieņemtu lēmumu par ārstēšanu, gaidot galīgo toksiska aģenta identifikācijas rezultātu ar gāzu hromatogrāfijas metodi [12].

Tomēr arī jāatceras, ka šī metode nedod simtprocentīgu informāciju un saindēšanās ar etilēnglikolu var noritēt ar minimāli izmainītu osmolāru spraugu:

- pēc osmolārās spraugas rezultātiem ir grūti atšķirt etanolu, etilēnglikolu, metanolu vai izopropilspirtu. Tāpēc ja ir bijusi etanola ekspozīcija vai ja tiek veikta ārstēšana ar etanolu, osmolārā sprauga samazinās.
- Plazmas osmolārā sprauga nosaka neuzlādēto molekulu daudzumu. Etilēnglikola toksiskie skābie metabolīti (glikolāts, glioksalāts, oksalāts) galvenokārt eksistē disociētā (t.i. uzlādētā) formā pie fizioloģiskā pH un šiem anjoniem ir jāpievieno katjons (galvenokārt nātrijs). Rezultātā vēlinās intoksikācijas stadijās osmolārā sprauga var būt nejūtīga, jo lielāka daļa spirta jau ir metabolizēta.
- Plazmas osmolārā sprauga nav pietiekami jūtīga arī gadījumos, ja bija uzņemts pavisam neliels daudzums etilēnglikola. Pētījumos arī ir aprakstīts, ka dažos gadījumos, kad pacienta stāvoklis klīniski bija ļoti smags, osmolārā sprauga nebija būtiski palielināta.
- Osmolārās spraugas rezultāti var būt nepatiesi arī gadījumos, ja kopā ar alkohola surogātu bija lietota arī etilspirts.

Etilēnglikols ir viena no vielām, kura izraisa strauju osmolārās spraugas paaugstināšanos un tas notiek jau īsi pēc saindēšanās, tādējādi neizskaidrojami augsta osmolārā sprauga ir pamats aizdomām par saindēšanos ar etilēnglikolu. Taču nedrīkst izslēgt etilēnglikola intoksikācijas iespējamību neskaidros gadījumos, ja osmolārā sprauga ir tuvu normai (bija uzņemts neliels etilēnglikola daudzums un/vai lielāka daļā no etilēnglikola ir metabolizējusies) [11].

Līdz šim brīdīm nekur nav minēta osmolārās spraugas robežvērtība, kas norādītu, ka pacientam ir saindēšanās ar etilēnglikolu, jo tās vērtības mainās līdz ar etilēnglikola metabolismu [22].

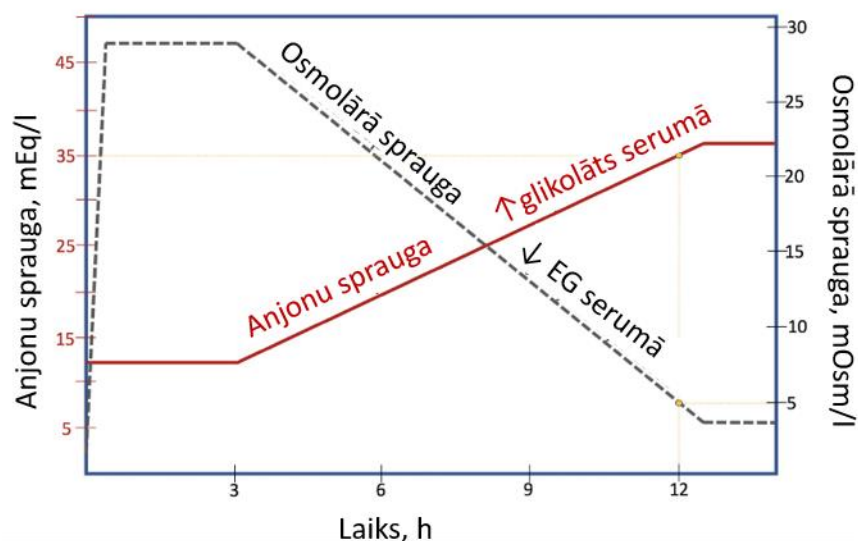
Osmolārās spraugas izmaiņu noteikšana netieši norāda uz etilēnglikola intoksikāciju un šis rādītājs var būt noderīgs īpaši, ja ir pagājis neliels laiks kopš saindēšanās brīža.

Tomēr nedrīkst aizmirst, ka osmolārai spraugai ir diezgan zema jūtība un specifiskums, tāpēc izmaiņas jāinterpretē piesardzīgi kopā ar citiem rādītājiem un klīnisku ainu [14].

1.7. Osmolārās un anjonu spraugas attiecības saindēšanās gadījumā ar etilēnglikolu

Visdrošāka un visefektīvāka metode, lai diagnosticētu saindēšanos ar etilēnglikolu, protams, ir etilēnglikola noteikšana bioloģiskajās vidēs ar gāzu hromatogrāfijas metodi, tomēr, pirmkārt, ne visās slimnīcās šis testēšanas veids ir pieejams, un otrkārt, šis process ir laikietilpīgs, bet pacientu stāvoklis, kam ir saindēšanās ar etilēnglikolu parasti ir ļoti smags. Šajā gadījumā kā ātrāku daignostikas metodi var izmantot netiešus testus, piemēram, osmolārās un anjonu spraugas izmaiņas [8].

Atgādinot par etilēnglikola metabolismu: tas notiek aknās, ar alkoholdehidrogenāzes un aldehīddehidrogenāzes palīdzību, kā rezultātā rodas glikoaldehīds un glikolskābe. Etilēnglikols ir osmotiski aktīva viela un nonākot organismā tas sekmē izmaiņu rašanos osmolārā spraugā. Tieši osmolārā sprauga kalpo kā nemetabolizēta etilēnglikola indikators. Metabolizējoties etilēnglikolam ar laiku, osmolārās spraugas vērtība samazinās (attiecīgi samazinās etilēnglikola koncentrācija serumā) [14].



Attēls Nr. 1.3. Osmolārās un anjonu spraugas attiecības. (Adaptēts no Loriaux D et al.) [12].

Glikolskābes uzkrāšanas dēļ asins serumā strauji attīstās metaboliskā acidoze un ātri paaugstinās anjonu sprauga.

Anjonu un osmolārās spraugas apgriezta attiecība parāda, ka dažādās saindēšanās stadijās var novērot gan normālas, gan paaugstinātas vērtības un tas ir atkarīgs no etilēnglikola oksidēšanas pakāpes glikolskābē. Etilēnglikolam ir īss pusizvades laiks (~3 h), tādējādi jau pēc 6 h elektrolīti un seruma osmolaritāte parādīs nopietnu saindēšanas ainu. Līdz ar to īpaši pirmajās stundās kopš saindēšanās brīža ir lielāka varbūtība novērot augstāku osmolāro spraugu nekā anjonu spraugu. Pēc dažām stundām (precīzs laiks būs atkarīgs no vairākiem faktoriem – piemēram, etilēnglikola uzņemtais daudzums, vai ir bijusi vienlaicīga etnola lietošana, iespējama saņemta ārstēšana), osmolārā sprauga atgriežas normālā stāvoklī, bet šajā laikā novēro acidozi ar augstu anjonu spraugu [7; 14]. Jo ilgāks laiks pagājis no etilēnglikola ekspozīcijas brīža, jo mazāka būs osmolārā sprauga un tas ir saistīts ar tālāko etilēnglikola metabolismu: toksiskais aģents ar laiku metabolizējas līdz osmotiski neaktīviem savienojumiem, serumā samazinās neizmērītu anjonu daudzums [11; 23].

Ir arī gadījumi, kad ievērojami paaugstināta osmolārā sprauga ir ļoti specifiska, bet vāji jūtīga saindēšanās gadījumā ar etilēnglikolu. Tīrs etilēnglikols tiek ātri metabolizēts un osmolārās spraugas vērtība ar laiku samazinās. *In vivo* pētījumos ir pierādīts, ka alkoholdehidrogenāzes fermentatīva aktivitāte etilēnglikola metabolizēšanā un osmolārās spraugas samazināšanā var būt paātrināta, ja anamnēzē ir bijusi regulāra alkohola toksiska darbība.

Glikolāts, viens no primārajiem etilēnglikola metabolītiem ir strukturāli līdzīgs laktātam un glikolāta augsta koncentrācija pēc etilēnglikola uzņemšanas var būt kļūdaini interpretēta kā laktātacidoze. Glikolāta uzņemšana toksiskā devā nerāda izmaiņas osmolārā spraugā un praktiski nav atšķirama no aizkavētas etilēnglikola intoksikācijas.

Izpratne par glikolāta, artefaktiska laktāta un etilēnglikola attiecībām ir būtiska, lai veiktu diferenciāldiagnozi un apstiprināt saindēšanos ar etilēnglikolu.

Smaga laktātacidoze ar normālu osmolāru spraugu pacientam, kurš ir hronisks alkohola lietotājs, jāinterpretē piesardzīgi, jo šī pazīme var liecināt arī par saindēšanos ar etilēnglikolu [5].

2. Praktiskā daļa

Retrospektīvs klīnisko ierakstu pētījums, tajā tiks iekļauti pacientu klīniskie ieraksti, kuri stacionēti RAKUS ar diagnozi «*Saindēšanās ar etilēnglikolu*» (SSK-10 diagnozes kods T52.3) [24]. Laika periods, par kuru ir analizēti dati ir no 01.01.2012 līdz 31.12.2019.

2.1. Pētījuma metodoloģija

Pētījumā ir iekļauti pacienti, kuriem anamnēze ir dati par etilēnglikola lietošanu un asinīs un/vai urīnā ir konstatēts etilēnglikols un kuri bija stacionēti RAKUS. Visi pacienti, kuri ir iekļauti pētījumā ir vecāki par 18 gadiem. Etilēnglikols pacientu paraugos bija apstiprināts, izmantojot gāzu-šķīdumā hromatogrāfijas, plānslāņu hromatogrāfijas metodi.

Tika analizēti un salīdzināti asins analīžu rezultāti (anjonu sprauga, osmolārā sprauga, laktāta līmenis, pH līmenis, glikoze, urea, seruma elektrolīti, kreatinīns), kā arī analizētas pacientu grupas atkarībā no nieru aizstājterapijas (saņēma vai nesaņēma nieru aizstājterapiju – NAT). Pētījumā tika analizēti dati iestāšanas brīdī, 12 h pēc iestāšanas stacionārā, kā arī asins analīzes pirmajā, otrajā, trešajā un ceturtajā dienā.

Stājoties slimnīcā, pacienti ir parakstījuši līgumu, ar kuru apliecina, ka viņi ir informēti un neiebilst, ka viņu dati var tikt izmantoti zinātnes un izglītības darbā (“SIA “RAKUS” ārstniecības līgums ar pacientu stacionārā/dienas stacionārā”, p. 3.5.). Visi darbā izmantotie dati ir kodēti ciparu veidā, nekāda konfidenciāla informācija par pacientiem netiks izpausta.

Pētījuma dati ir apstrādāti un analizēti, izmantojot datorprogrammas *IBM SPSS Statistics v. 23.0* un *Microsoft Office Excel*.

Datu statistiska analīze ir veikta, izmantojot SPSS programmu (*IBM SPSS Statistics, v. 23.0*). Kvantitatīvie dati bija analizēti, izmantojot mediānu (Me) un strapkvartīļu novirzi (IQR). Intervāla datu salīdzinājumam bija izmantota *Mann-Whitney U* tests, ordinālu datu korelācijām *Spearman rho*. Datu neatkarīgas grupas bija izdzīvojušie un mirušie, saņēma vai nesaņēma NAT. Visos mērījumos $p < 0,05$ pieņemts par statistiski nozīmīgu. Tabulas un grafiki ir izveidoti *Microsoft Office Excel* programmā.

2.2. Pētījuma rezultāti

Dotajā pētījumā bija iekļauti 66 pacienti ar diagnozi saindēšanās ar etilēnglikolu. No visiem pētījumā iekļautiem pacientiem ir 52 vīrieši (79%) un 14 sievietes (21%).

Pētījuma dalībnieku vecums bija no 19 līdz 76 gadiem (Me 53, IQR = 44,5 - 62).

No 66 pacientiem izveseļojas un bija izrakstīti no slimnīcas 54 (82%) pacienti, nomira 12 (18%) pacientiem. Pacientu demogrāfisko datu apkopojumu var redzēt tabulā Nr. 2.1.

Tabula Nr. 2.1. Pacientu demogrāfiskie dati

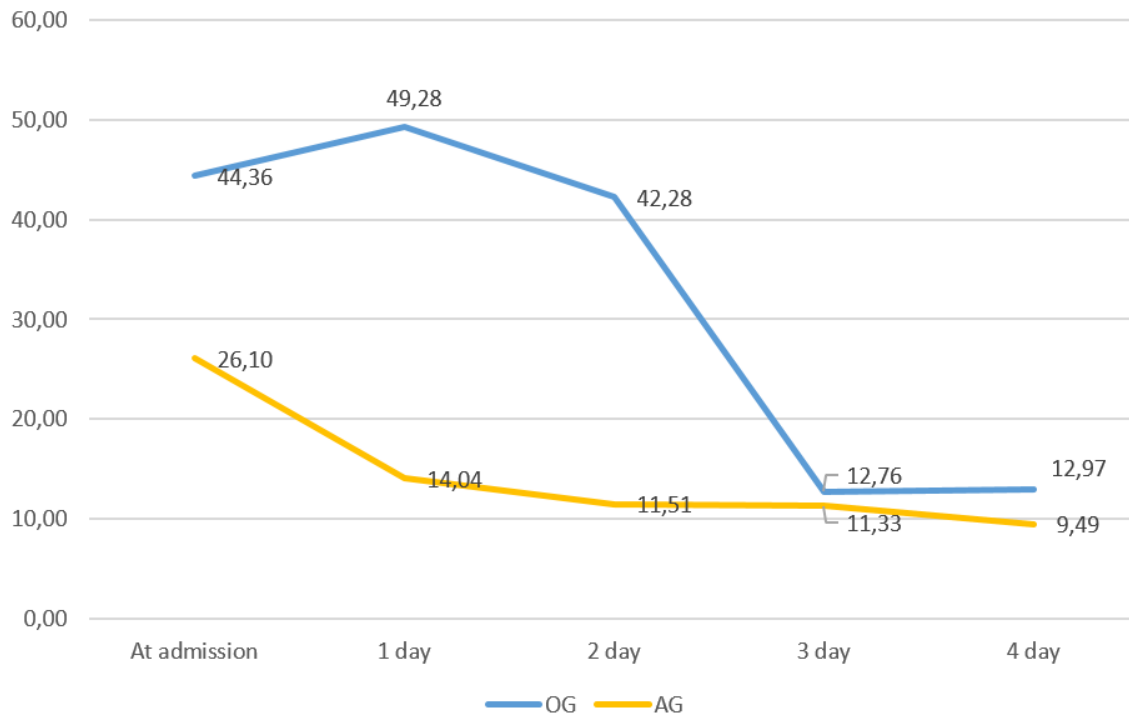
Dzimums	Sieviete n=12		
	Vīrietis n=54		
Vecums (gados)	Min 19 Max 76	Me 53	IQR = 44,5 - 62
Stacionēšanas ilgums (dienas)	Min 1 Max 50	Me 8	IQR = 3 – 11
Iznākums	Izdzīvoja n = 54 Nomira n = 12		

Vismazākais stacionēšanas ilgums ir 1 diena, maksimālais hospitalizācijas dienu skaits bija 50 dienas (mediāna 8, IQR = 3 – 11). Turklāt, no 12 mirušajiem pacientiem 9 pacientiem letāls iznākums bija pirmajā stacionēšanas dienā.

No visiem pētījuma dalībniekiem, 61 pacients (92%) bija saņēmis etilspirta terapiju un 5 pacientiem (8%) etilspirta terapija nebija veikta.

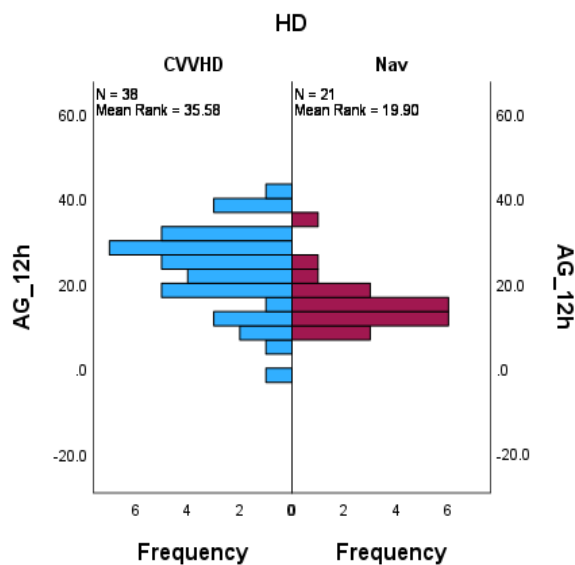
Nieru aizstājterapija (NAT; CVVHD – *continous veno-venous hemodialysis*) bija veikta 38 pacientiem (75%), CVVHD nebija pielietota 28 (25%) pacientiem ar saindēšanos ar etilēnglikolu.

Nevienam no pētījuma iekļautajiem pacientiem uz iestāšanās brīdi nebija konstatēta hroniska nieru slimība (no anamnēzes datiem).



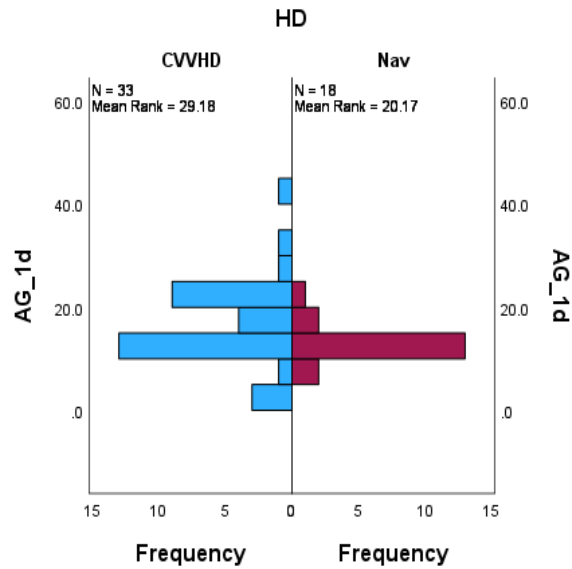
Grafiks Nr. 2.1. Anjonu un osmolārās spraugas izmaiņas dinamikā (visi pacienti)

Grafikā Nr. 2.1 var redzēt, ka iestāšanās brīdī pacientiem novēroja ārkārtīgi augstu anjonu spraugu – 26,9 mmol/l (IQR = 20 – 33,6). Uz terapijas fona novēroja anjonu spraugas mazināšanos. Iestājoties slimnīcā osmolārās spraugas lielums pacientiem bija 26 mOsm/l (IQR = 0 – 78). Pirmās diennakts laikā novēroja osmolārās spraugas kāpumu līdz 49,8 mOsm/l, nākamajās dienās osmolārā sprauga mazinājas. Taču nevienā no izvēlētajām dienām nebija konstatētas statistiski nozīmīgas korelācijas starp osmolāro un anjonu spraugu.



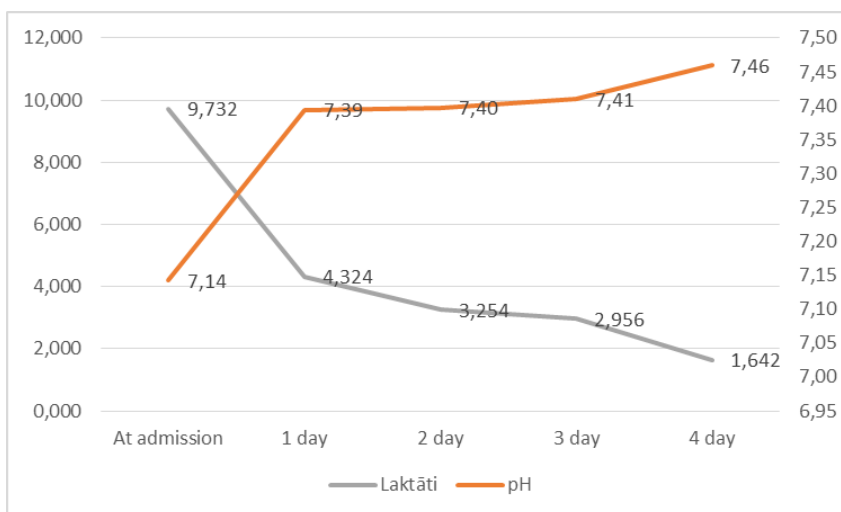
Grafiks Nr. 2.2. Anjonu spraugas līmeņa sadalījums starp pacientu grupām, kuriem bija/nebija veikta CVVHD 12. stacionēšanas stundā

Augstāka anjonu sprauga ($AG > 20 \text{ mmol/l}$) bija pacientu grupā, kuriem bija uzsākta NAT. Pacienti, kuriem NAT nebija uzsākta novēroja $AG < 20 \text{ mmol/l}$ (grafiks Nr. 2.2). Atšķirība starp abām grupām ir statistiski ticama ($p = 0,001$).



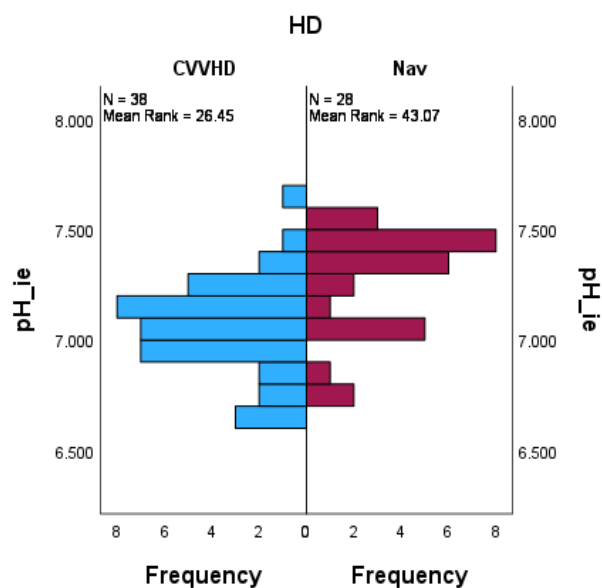
Grafiks Nr. 2.3. Anjonu spraugas sadalījums pacientu grupās, kuriem bija/ nebija veikta CVVHD pirmajā stacionēšanas dienā

Pacientu grupā, kuriem bija veikta CVVHD, pirmajā stacionēšanas dienā, novēroja anjonu spraugas mazināšanos (<20 mmol/l). Anjonu sprauga mazinājas arī pacientu grupā, kuri nebija saņēmuši CVVHD (grafiks Nr. 2.3). Korelācija ir statistiski nozīmīga ($p=0,028$).



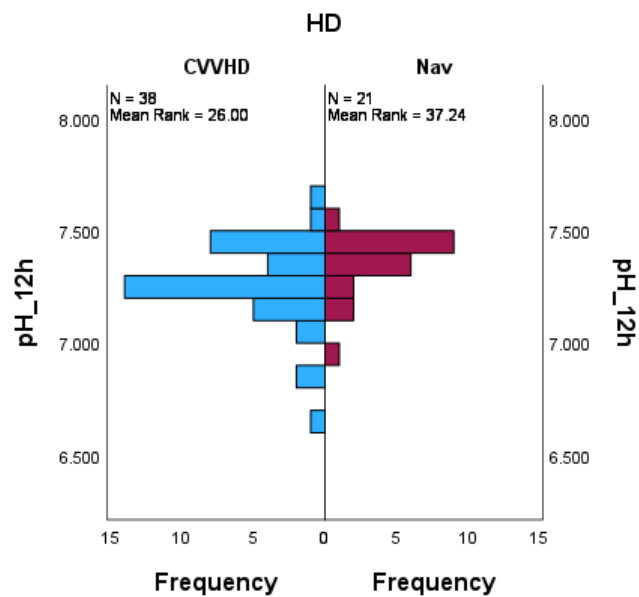
Grafiks Nr. 2.4. pH un laktāta līmeņa izmaiņas dinamikā (visiem pacientiem)

Iestāšanās brīdī 50 (67%) pacientiem novēroja $\text{pH} < 7,35$, 16 (33%) pacientiem pH līmenis bija $\geq 7,35$. pH līmenis bija 7,14 (IQR = 6,99 – 7,35). Uz terapijas fona pH līmenis dinamikā paaugstinājas (grafiks Nr. 2.4). Iestāšanās brīdī laktāta līmenis bija 9,732. mmol/l. Uzsākot terapiju, novēroja laktāta līmeņa samazināšanos, kas turpinājās pirmās četras dienas. Korelācija starp laktāta līmeni un pH ir statistiski nozīmīga ($p=0,02$).



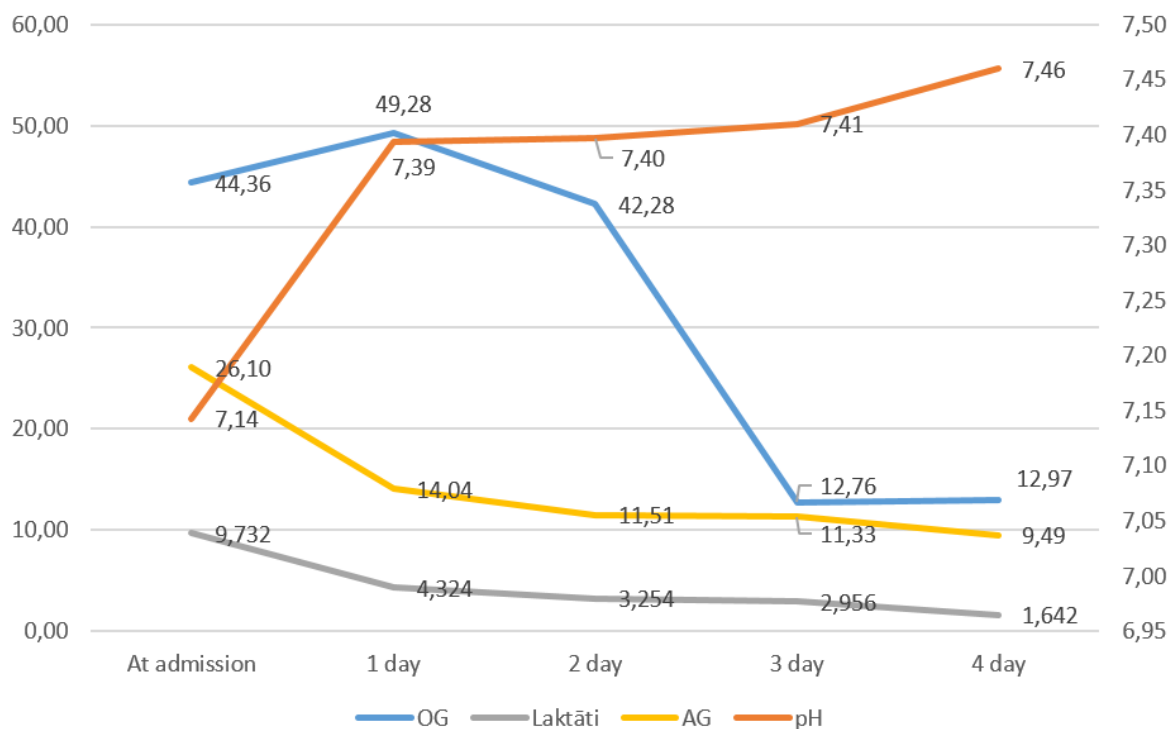
Grafiks Nr. 2.5. pH līmeņa sadalījums pacientu grupās, kuriem bija/nebija uzsākta CVVHD iestāšanas brīdī

Grafikā Nr. 2.5 ir redzama statistiski nozīmīga atšķirība starp pH līmeni iestāšanās brīdī pacientu grupās, kuriem bija vai nebija uzsākta NAT. pH līmenis pacientu grupā, kuriem bija uzsākta NAT ir ievērojami zemāks nekā pacientu grupā. Korelācija ir statistiski nozīmīga ($p=0,001$).



Grafiks Nr. 2.6. pH līmeņa sadalījums pacientu grupās kuriem bija/nebija CVVHD 12. stacionēšanās stundā

Pēc 12 stundām kopš stacionēšanas brīža var novērot, ka abās pacientu grupās pH līmenis ievērojami paaugstinājās – gan pacientiem kuri saņēma NAT, gan tiem, kuri NAT nesaņēma. Korelācija starp abām grupām ir statistiski nozīmīga ($p=0,016$).



Grafiks Nr. 2.7. Asiņu pH līmeņa, anjonu spraugas, osmolārās spraugas un laktāta līmeņa izmaiņas dinamikā (visiem pacientiem)

Grafiks Nr. 2.7 parāda pētāmo parametru izmaiņas dinamikā hospitalizācijas laikā. Iestāšanās dienā bija konstatētas statistiski nozīmīgas korelācijas starp laktāta līmeni un osmolāro spraugu ($p=0,021$), laktāta līmeni un anjonu spraugu ($p=0,02$).

Pirmajā dienā statistiski nozīmīgas korelācijas novēroja starp laktātu un osmolāro spraugu ($p=0,016$).

Otrajā dienā konstatētas statistiski nozīmīgas korelācijas starp laktāta līmeni un pH ($p=0,006$), laktāta līmeni un anjonu spraugu ($p=0,004$). Otrajā dienā bija konstatēta arī korelācija starp jonizēta kalcija līmeni un laktāta līmeni ($p=0,001$).

Trešajā dienā statistiski nozīmīga korelācija bija konstatēta starp laktāta līmeni un anjonu spraugu ($p=0,001$).

Diskusija

Etilēnglikols izraisa smagu saindēšanos ar augstu letalitāti. Etilēnglikola metabolisma rezultātā rodas skābeņskābe un citi skābie toksiskie metabolīti, kas izraisa acidozi un multiorgānu mazspēju. Nosakot etilēnglikola koncentrāciju asinīs, toksiskā deva tiek definēta, ja etilēnglikola koncentrācija asinīs >20 mg/dL, bet iespējama letāla deva >30 mg/dL asinīs. Etilēnglikola intoksikācijai izšķir trīs stadijas: neiroloģiskā stadija, kardiopulmonālā stadija un nieru bojājuma stadija. Vislielāku letālo iznākumu skaitu konstatē otrajā stadijā.

Visaugstāku mirstību pētījuma pacientiem novēroja pirmās diennakts laikā (9 pacienti no 12 mirušajiem pacientiem). Tik augsta mirstība ir saistāma ar to, ka pacienti iestājas slimnīcā ļoti smagā stāvoklī, ārstēšana uzsākta novēloti, jo ir pagājis ilgs laiks kopš saindēšanās brīža, radušies nopietni orgānu bojājumi un to mazspēja. Mirstību arī ietekmē izdzerta etilēnglikola daudzums, jo lielāka deva, jo smagāka saindēšanās.

Dotajā pētījumā analizēti dati par 66 pacientiem, kuriem bija konstatēta saindēšanās ar etilēnglikolu un bioloģiskajās vidēs (asinīs un/vai urīnā) konstatēta etilēnglikola klātbūtne. Pētījumā iekļautiem pacientiem nav precīzi zināms saindēšanās ilgums. Ņemot vērā ierobežotu anamnēzes ievākšanu pacienta stāvokļa smaguma dēļ, grūti izvērtēt etilēnglikola ekspozīcijas laiku.

Analizējot iegūtus datus, konstatē, ka pacienti iestājas slimnīcā ar izteikti samazinātu asins pH līmeni. pH līmeņa samazināšanās saistīta ar etilēnglikola metabolismu un skābo toksisko metabolītu uzkrāšanos organismā. Iestāšanās brīdī pacientiem bija konstatēta arī augsta osmolārā un augsta anjonu sprauga, kuru izmaiņas arī ir saistītas ar skābo metabolītu veidošanos.

Uzkrājoties skābiem etilēnglikola metabolītiem, progresējot intoksikācijai un attīstoties nieru bojājumam, organisms zaudē bikarbonātus. Uz tā fona vēl stiprāk samazinās pH līmenis, līdz ar to novēro izmaiņas un nozīmīgas korelācijas starp pH un anjonu spraugu. Uzsākot nieru aizstājterapiju, kura darbojas kā homeostāzi stabilizējošais faktors, novēro pH līmeņa pieaugumu un anjonu spraugas samazināšanos.

Pētot pacientu grupas, kas ir sadalītas pēc tā, vai bija veikta nieru aizstājterapija vai nebija, konstatēts, ka pacientiem, kuriem pH līmenis ir zemāks un stāvoklis smagāks,

biežāk ir nepieciešama nieru aizstājterapija, nekā pacientiem, kuriem pH ir tuvāks normai. Uz nieru aizstājterapijas fona novēroja strauju pH līmeņa paaugstināšanos – izteikts efekts ar statistiski nozīmīgu korelāciju ir novērojams jau pēc 12 h. Uz agrīni uzsāktās nieru aizstājterapijas fona novēroja arī anjonu spraugas mazināšanos. Anjonu spraugas normalizācija bija novērota pirmās diennakts laikā, osmolārā sprauga mazinājas lēnāk.

Pētījuma gaitā nebija konstatētas statistiski nozīmīgas korelācijas starp osmolārās un anjonu spraugas izmaiņām nevienā no stacionēšanās dienām. Tas varētu būt saistīts ar to, ka ir pagājis ilgs laiks kopš saindēšanās brīža un lielāka daļa no etilēnglikola un tā produktiem ir metabolizējušies prehospitalā etapā. Taču izvērtējot anjonu un osmolārās spraugu līmeņu izmaiņas dinamikā uz terapijas fona, novēro anjonu un osmolārās spraugas mazināšanos, kas liecina par ārstēšanas efektivitāti.

Par iemeslu laktāta līmeņa pieaugumam var būt ne tikai paša laktāta pieaugums, bet arī citu skābu produktu uzkrāšanās organismā. Liela nozīme ir tam, ar kādu metodi tiek noteikts laktāta līmenis. Laktāta līmeņa noteikšana ar oksidāzes metodi bieži vien ir kļūdaina, jo uztver visus skābus metabolītus kā laktātu, līdz ar to novēro korelāciju starp laktāta līmeni un osmolāro spraugu.

Pētāmo pacientu grupa nav pietiekoši liela un ir nepieciešami tālākie pētījumi.

Secinājumi

1. Saindēšanās gadījumos ar etilēnglikolu novēro korelāciju starp laktāta un asiņu pH līmeņu izmaiņām.
2. Saindēšanās gadījumos ar etilēnglikolu statistiski nozīmīgu korelāciju starp osmolāro spraugu un anjonu spraugu nenovēro.
3. Iestāšanās brīdī novēro nozīmīgas korelācijas starp laktāta līmeni un osmolāro spraugu, starp laktāta līmeni un pH līmeni, starp laktāta līmeni un anjonu spraugu.
4. Agrīni uzsāktās nieru aizstājterapijas rezultātā straujāk normalizējas pH līmenis.
5. Asiņu pH, anjonu sprauga, osmolārā sprauga un laktāta līmeņi korelē savā starpā un tos var izmantot kā netiešos diagnostiskos kritērijus saindēšanās gadījumā ar etilēnglikolu.

Izmantotie avoti

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Ethylene Glycol and Propylene Glycol Toxicity. Case Studies in Environmental Medicine. 2020;WB4342. Available from:
https://www.atsdr.cdc.gov/csem/ethylene-propylene-glycol/ethylene_glycol.html#print
2. Smit A, Lalloo V, Engelbrecht A. Ethylene glycol poisoning: A diagnostic challenge in a patient with persistent seizures and a severe metabolic acidosis. *Afr J Emerg Med.* 2021;11(1):37-38.
3. Slimību profilakses un kontroles centrs. Nelegāla alkohola ietekme uz organismu. Pieejams:
https://www.spkc.gov.lv/sites/spkc/files/data_content/infografika_nelegalais_alkohols1.pdf
4. Liguts V. Toksikoloģijas rokasgrāmata / Nacionālais apgāds, 2001. – 1070 lpp.
5. Loriaux D, Bergin SP, Patel SM, Tucker J, Barkauskas CE. Ethylene Glycol Toxicity in the Setting of Recurrent Ingestion: A Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2019;11(4):e4375.
6. Tung RC, Thornton SL. Characteristics of Laboratory Confirmed Ethylene Glycol and Methanol Exposures Reported to a Regional Poison Control Center. *Kans J Med.* 2018;11(3):67-69.
7. Ahmad Y, Kissling S, Torrent C, Chiche JD, Liaudet L, Ltaief Z. The three biological gaps and hyperoxaluria in ethylene glycol poisoning: case presentation and review. *Eu Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(20):6295-6299.
8. LeBlanc C, Murphy M. Should I stay or should I go? Toxic alcohol case in the emergency department. *Can Fam Physician.* 2009;55(1):46-9.
9. Head JM. Ethylene glycol ingestion masked by concomitant ethanol intoxication. *BMJ Case Rep.* 2012;2012:bcr1220115326.
10. Stašinskis R, Stašinska K, Mukāns M, Graudiņš A, Liguts V, Lejnieks A. Changes in ionized calcium in ethylene glycol poisoning. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2022;35(4):460-465.

11. Ahmed M, Janikowski C, Huda S, et al. Ethylene Glycol poisoning with a Near-Normal Osmolal Gap: A Diagnostic Challenge. *Cureus*. 2020;12(12):e11937.
12. Sivilotti M LA. Methanol and ethylene glycol poisoning: Pharmacology, clinical manifestations, and diagnosis. Literature review. Last updated 2023 Jun. Available from:
https://www-uptodate-com.db.rsu.lv/contents/methanol-and-ethylene-glycol-poisoning-pharmacology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=ethylene%20glycol&source=search_result&selectedTitle=1~41&usage_type=default&display_rank=1
13. Krasowski MD. Educational Case: Ethylene Glycol Poisoning. *Acad Pathol*. 2020;7:2374289519900330.
14. McQuade DJ, Dargan PI, Wood DM. Challenges in the diagnosis of ethylene glycol poisoning. *Ann Clin Biochem*. 2014;51(2):167-78.
15. Sagar AS, Jimenez CA, Mckelvy BJ. Lactate gap as a tool in identifying ethylene glycol poisoning. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2018224243.
16. Latus J, Kimmel M, Alscher MD, Braun N. Ethylene glycol poisoning: a rare but life-threatening single-centre experience. *Clin Kidney J*. 2012;5(2):120-3.
17. Sutter ME, Al-Khameess WA, Abramson JL, Morgan JL. Predictors of Ethylene Glycol Ingestion Cases Called into a Regional Poison Center. *J Med Toxicol*. 2012;8(2):130-4.
18. Ukita K, Otomune K, Fujimoto R, Hasegawa K, Izumikawa K, Morimoto N, Sasaki K, Hirasaki A, Takaguchi K. Anion gap-opening metabolic acidosis and urinary findings in the early diagnosis of ethylene glycol poisoning: A case report. *Clin Case Rep*. 2022;10(1):e05215.
19. Seeger C., Higgins C. *Acute care testing handbook / Radiometer Medical ApS – Denmark, 2014. – 233 p.*
20. Tan EM, Kalimullah E, Sahail MR, Ramar K. Diagnostic Challenge in a Patient with Severe Anion Gap Metabolic Acidosis. *Case Rep Crit Care*. 2015;2015:272914.

21. Emmet M, Palmer BF. Serum osmolal gap. Literature review. Last updated 2021 Sep. Available from:
https://www-uptodate-com.db.rsu.lv/contents/serum-osmolal-gap/print?sectionName=Other&search=ethylene%20glycol&topicRef=336&anchor=H9&source=see_link
22. Gaddam M, Velagapudi RK, Abu Sitta E, Kanzy A. Two gaps too many, three clues too few? Do elevated osmolal and anion gaps with crystalluria always mean ethylene glycol poisoning? *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2017221739.
23. Cohen ET, Su MK, Biary R, Hoffman RS. Distinguishing between toxic alcohol ingestion vs alcoholic ketoacidosis: how can we tell the difference? *Clin Toxicol (Phila).* 2021;59(8):715-720.
24. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). Available from:
<https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>

Pielikumi

Galvojums

Es, Anastasija Belinceva ar parakstu apliecinu, ka pētnieciskais darbs ir izstrādāts patstāvīgi, par izmantotajiem informācijas avotiem, materiāliem un datiem ir dotas atsauces. Šis darbs nav nekādā veidā ticis iesniegts nevienai citai komisijai un nekad nav publicēts.

Datums:

Rezidenta paraksts un atšifrējums:

Darbojas saskaņā ar SHK LKP noteikumiem

Nr.15/2023
04.07.2023
Rīgā

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejas

ATZINUMS

Pētījuma nosaukums: Osmolārās un anjonu spraugas izmaiņas saindēšanās
gadījumā ar etilēnglikolu

Pētījuma pieteikuma iesniedzējs: Anastasija Belinceva

Mācību iestāde, studiju programma: RSU rezidentūra

Ētikas komiteja, izvērtējot zinātniskā pētījuma atbilstību ētikas prasībām,
nolēma:

Apstiprināt ; apstiprināt ar piebīdēm ___; neapstiprināt ___ .

*Aicinām pētījuma vadītāju sadarboties ar datu pārzini, lai pārlicinātos, ka personas
datu apstrāde atbilst Latvijas normatīvajos aktos noteiktām prasībām.*

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu
Ētikas komitejas priekšsēdētājs Roberts Stašinskis

