

# ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ

## О ВЛИЯНИИ ЦИТОФЛАВИНА НА РЯД ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ С ТОКСИКОГИПОКСИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Г. А. Ливанов, А. Н. Лодягин, А. Ю. Андрианов,  
Б. В. Батоцыренов, И. П. Николаева<sup>1</sup>

Цель работы – оценка эффективности использования болюсного внутривенного введения цитофлавина на состояние гемодинамических показателей и жидкостных секторов организма у больных с токсикогипоксической энцефалопатией вследствие острых тяжелых отравлений. Установлено, что болюсное введение цитофлавина менее эффективно, чем его внутривенное капельное использование при фармакологической коррекции нарушений при токсикогипоксической энцефалопатии.

**Ключевые слова:** токсикогипоксическая энцефалопатия; болюсное введение; гипоксия; цитофлавин

### ВВЕДЕНИЕ

При острых тяжелых отравлениях с развитием токсикогипоксической энцефалопатии имеет место развитие тяжелых метаболических расстройств, проявляющихся в нарушениях показателей центральной гемодинамики и жидкостных сред организма [5, 6]. Одним из эффективных способов коррекции гипоксических поражений является включение в интенсивную терапию острых отравлений цитофлавина [1 – 3]. С расширением клинического опыта использования цитофлавина рекомендуется его внутривенное пролонгированное введение в растворах глюкозы [4]. Однако одной из особенностей интенсивной терапии у тяжелых больных является использование болюсного введения ряда препаратов, позволяющих более эффективно реализовать транспорт препарата из крови к точке приложения действия препарата.

Цель работы – оценка болюсного внутривенного введения цитофлавина на состояние гемодинамических показателей, жидкостных секторов организма и функциональное состояние почек у больных с токсикогипоксической энцефалопатией вследствие острых отравлений.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в отделении реанимации Центра лечения острых отравлений НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе в процессе лечения 48 больных в возрасте от 20 до 50 лет в тяжелом и крайне тяжелом состоянии. Для обеспечения сопоставимости группы исследования и сравнения (плацебо – 30 боль-

ных) составили одни и те же пациенты, которым первоначально вводили 20 мл 0,9 % раствора NaCl и проводили необходимые функциональные, клинико-лабораторные и биохимические анализы до и через 2 ч после введения. Затем этим же больным болюсно внутривенно вводили 20 мл цитофлавина и проводили исследования по той же схеме. Всем больным с острыми тяжелыми отравлениями проводили комплексную интенсивную терапию, направленную на поддержание основных параметров жизнедеятельности. Важная роль отводилась снижению уровня экзотоксикоза с использованием методов хирургической детоксикации. По показаниям проводили искусственную вентиляцию легких в режиме управляемой механической вентиляции по объему. Применение инфузионной терапии было направлено на восполнение ОЦК, коррекцию микроциркуляции, выведение токсинов, метаболитов, коррекцию коллоидно-осмотического давления, электролитного и кислотно-основного баланса, введение энергоносителей. Инфузионная терапия включала кристаллоиды, коллоидно-осмотические препараты – гелофузин, реополиглюкин. Большинство больных получали диуретики (фуросемид). Проводили зондовое энтеральное питание. Больные получали антибактериальную терапию при появлении первых признаков легочной инфекции.

Реакции на болюсное введение раствора NaCl в группе плацебо не было выявлено, поэтому представлен в основном анализ влияния цитофлавина.

Исследовали состояние гидро- и гемодинамики по методу М. И. Тищенко [7] и методом интегральной двухчастотной импедансометрии жидкостных секторов организма – объемов общей, внеклеточной и внутриклеточной жидкости. Использовали мониторно-компьютерный комплекс определения гемодинамики и

<sup>1</sup> Отдел клинической токсикологии (руководитель – С. А. Васильев) НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.

гидратации тканей Реоанализатор-монитор фирмы “Диамант-М”, Санкт-Петербург. Оценивали разовую производительность сердца (РПС) по ударному индексу (УИ), минутную производительность сердца (МПП) по сердечному индексу, показатель тоничности сосудов (КИТ – коэффициент интегральной тоничности), частоту сердечных сокращений (ЧСС), измеренные методом интегральной реографии тела и показатель объемной скорости выброса (ОСВ, метод торакальной реографии), отражающий пульсирующий процесс кровенаполнения в сосудах легких.

Осуществляли контроль кислотно-основного состояния и кислородтранспортной функции крови, используя модульный анализатор OMNI C (фирма Roche, Германия). Определяли содержание лактата в артериальной и периферической венозной крови. Для определения функционального состояния почек использовали общепринятые методы.

Значимость различий среднегрупповых значений каждого из изучавшихся показателей оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для несвязанных и связанных парных выборок. Значимость различий в частоте проявлений интоксикации оценивали с помощью метода Фишера. Для оценки математического сопряжения исследованных параметров использовали коэффициент корреляции Пирсона (*r*).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тяжесть состояния больных была обусловлена развитием комы II-III степени в связи с наличием тяжелой токсикогипоксической энцефалопатии и острой дыхательной недостаточности по смешанному типу.

Известно, что в условиях выраженных нарушений системы кровообращения реографические параметры оценки гемодинамики зависят как от производительности сердца, так и от сопротивления сосудов, не только крупных и средних, но и мелких артерий и артериол [5, 6]. Снижение объемного пульсирующего кровотока, переход его в более линейный, зависящий от комплайенса сосудов, оказывает влияние на амплитуду реограммы и расчет величины ударного объема.

Для выяснения влияния цитофлавина на состояние гомеостаза больные были разделены на 2 группы: I – с нормальной производительностью сердца (УИ – 41 мл/м<sup>2</sup> и более), II группа со сниженными показателями УИ (30 мл/м<sup>2</sup> и менее).

Согласно данным, представленным в табл. 1, у больных I и II групп было выявлено снижение артериального тонуса. В I группе определяли гипердинамический режим кровообращения на фоне нормальной производительности сердца и увеличения ЧСС. Такой режим кровообращения, на наш взгляд, был достаточен для обеспечения кислородного режима организма, так как уровень лактата в венозной крови не превышал нормальные значения. В то же время легочный кровоток характеризовался умеренно сниженной ОСВ по сравнению с группой условно здоровых людей. От-

ношение лактата в артериальной крови к содержанию в венозной было меньше 1, что свидетельствовало о нормальном протекании метаболических процессов в легких.

Особенностью больных II группы было снижение производительности сердца и резкое снижение (практически в 3 раза) ОСВ в сосудах легких, что отражало уменьшение объемного пульсового кровенаполнения. На фоне увеличения ЧСС (110 уд/мин) режим кровообращения был на уровне нормодинамического, но сопровождался развитием гипоксии тканей, что подтверждалось увеличением лактата в венозной и артериальной крови. Отношение содержания лактата в артериальной крови к венозной было больше 1, что являлось следствием развития гипоксии тканей ввиду выраженного снижения производительности сердца и объемной скорости выброса.

При поступлении у больных выявляли выраженную гипоксемию – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (рО<sub>2</sub>) составляло  $64,1 \pm 3,3$  мм.рт.ст., что приводило к снижению объемного кровотока.

Через 2 ч после болюсного введения цитофлавина у больных с нормальной разовой производительностью сердца стала определяться тенденция к восстановлению пульсирующего объемного кровотока – значения показателя ОСВ увеличились на 10%. Воздействие цитофлавина, циркулирующего в центральном объеме крови, влияло на обменные процессы в эндотелии, что уменьшало вазоконстрикцию и, тем самым, увеличивало пульсирующий кровоток в легких. На этом фоне увеличивалось напряжение кислорода в артериальной крови. В пределах нормальных значений произошло увеличение лактата в артериальной и венозной крови, что может быть связано с нормализацией микроциркуляции и вымыванием метаболитов из зон медленной циркуляции. Увеличение объемного пульсирующего кровотока раскрывает дополнительно число функционирующих капилляров. Разовая и минутная производительность сердца на этом фоне статистически значимо не изменилась, однако ЧСС стала меньше, что свидетельствовало о более экономически выгодном режиме кровообращения (КР снизился на 6,1%), табл. 1.

В группе больных с низкой производительностью сердца и ОСВ (II группа) статистически значимо изменился показатель тонуса сосудов (КИТ) в сторону снижения. Поддержание необходимого объема циркуляции крови осуществлялось повышением ЧСС, более напряженным режимом кровообращения (КР увеличился на 12,2% за время исследования), сохранялась выраженная гиперлактатцидемия. Легочный кровоток практически не изменялся на введение цитофлавина. Объемный транспорт кислорода, вероятно, снижался, так как неппульсирующий кровоток менее эффективен и сопровождался накоплением лактата в артериальной и венозной крови. Напряжение кислорода в артериаль-

ной крови не изменялось или в некоторых случаях даже снижалось. В этой группе больных не выявлено влияние болюсного введения цитофлавина на кардиореспираторную систему.

При исследовании функции почек больные были выделены в III (минутный диурез составлял менее 1 мл в минуту) и IV (минутный диурез более 1 мл в минуту) группы. В табл. 2 представлены данные исследования функции почек у больных, что выявило у большинства больных дисфункцию, связанную в основном с изменением объемной скорости клубочковой фильтрации и минутного диуреза (снижение, увеличение и нормальные значения). Анализ состояния жидкостных секторов организма (метод двухчастотной импедансометрии) показал в основном тенденцию или выраженную гиповолатацию внеклеточного про-

Таблица 1. Влияние болюсного введения цитофлавина на кардиореспираторную систему

Параметры	Плацибо (n – 30)		I группа (n – 28)		II группа (n – 20)	
	М	S	М	S	М	S
УИ1 иррт	35	6,1	41,4	6,56	30,4 *	8,5
УИ2 иррт	34,6	6,1	43,1	9,3	32,8*	12,5
СИ1 иррт	2,35	1,0	4,0	0,73	3,21	1,02
СИ2 иррт	2,5	1,1	3,71	0,54	3,55	1,31
ОСВ 1	185	33	216	36	70	26
ОСВ 2	203	36	251**	42	78	45
ЧСС1	66	21	96,8	10,6	106*	4,4
ЧСС2	72	25	88**	9,4	108	6,98
КИТ1	70	4,0	69,9	4,1	72	2,5
КИТ2	71	2,9	71,7	2,66	68,6	4,9
КР1	115	31	126,7	27,4	110	34,4
КР2	120	35	122,6	20,1	122	44
pO <sub>2</sub> арт 1	89	46	77	11	78	12
pO <sub>2</sub> арт 2	87	48	92**	9	83	9
Лактат а1	2,80	2,1	1,44	0,48	4,3*	2,4
Лактат в1	2,60	1,7	1,57	0,29	3,59*	1,9
Лактат а2	2,73	2,3	1,81	0,69	3,84	1,64
Лактат в2	2,50	1,9	1,84	0,63	3,3	1,74

**Примечание.** Плацебо – группа сравнения;

I группа – больные с нормальной производительностью сердца (УИ-41 мл/м<sup>2</sup>);

II группа – больные с низкой производительностью сердца (УИ-30 мл/м<sup>2</sup>);

УИ1, СИ1 и тд. – ударный и сердечный индексы (измеренные значения до введения цитофлавина);

УИ2, СИ2 и тд. – измеренные значения через 2 ч после введения цитофлавина;

pO<sub>2</sub> арт 1 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови до введения цитофлавина;

pO<sub>2</sub> арт 2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови через 2 часа после введения цитофлавина;

а1, в1 – показатели артериальной или венозной крови до введения цитофлавина или физраствора;

а2, в2 – показатели артериальной или венозной крови через 2 ч после введения цитофлавина.

Различие достоверно ( $p < 0,05$ ) между показателями: \* – в зависимости от групп; \*\* – в группах на введение цитофлавина.

странства, которая, как правило, сопровождается гиповодемией.

Особенностью больных со сниженными минутным диурезом и объемной скоростью клубочковой фильтрации на фоне нормальной РПС была достаточно выраженная гиповолатация внеклеточного пространства, гиповодемия и снижение системного артериального тонуса.

Через 2 ч после введения цитофлавина минутный объем диуреза и скорость клубочковой фильтрации

Таблица 2. Влияние болюсного введения цитофлавина на функциональное состояние почек

Параметры	III группа (n – 15)		IV группа (n – 12)	
	М	S	М	S
Минутный диурез – 1	0,48	0,13	3,19*	2,5
Минутный диурез – 2	1,0**	0,25	2,9	2,3
Клубочковая фильтрация – 1	20	13,6	94*	15,6
Клубочковая фильтрация – 2	38,6**	20,1	101	18
Осмотически свободная вода – 1	-0,35	0,51	-0,02	0,4
Осмотически свободная вода – 2	-0,68	0,6	-0,1	0,55
Канальцевая реабсорбция – 1	98,7	0,64	95,8	0,53
Канальцевая реабсорбция – 2	95,6**	2,6	96	3,1
K <sup>+</sup> плазмы – 1	3,5	0,26	2,9	0,44
K <sup>+</sup> плазмы – 2	3,4	0,35	3,2	0,33
Na <sup>+</sup> плазмы – 1	136	4,5	137	3,5
Na <sup>+</sup> плазмы – 2	137	4,2	138	4,0
Осмоляльность плазмы – 1	284	3,0	280	2,9
Осмоляльность плазмы – 2	284	6,0	279	3,0
Клиренс калия – 1	12,5	8,0	16,1	8,1
Клиренс калия – 2	20,5**	9,1	17,0	8,5
Клиренс натрия – 1	0,25	0,1	1,99	2,4
Клиренс натрия – 2	0,39**	0,18	2,01	2,5
Осмотический клиренс – 1	0,83	0,61	3,14	2,4
Осмотический клиренс – 2	1,68**	1,05	3,2	2,5
ООЖ – 1	-3,1	1,6	-2,9	1,23
ООЖ – 2	-3,5	1,5	-3,3	1,28
Внек Ж – 1	-8,5	4,2	-6,4	4,4
Внек Ж – 2	-8,8	4,1	-7,1	4,5
Внутрик Ж – 1	-0,78	0,72	-1,23	0,56
Внутрик Ж – 2	-1,20	1,16	-1,53	0,34

**Примечание.** III группа – минутный диурез < 1 мл/мин.; IV группа – минутный диурез > 1 мл/мин.; 1 – измеренные значения до введения цитофлавина; 2 – измеренные значения через 2 ч после введения цитофлавина; ООЖ – объем общей жидкости; ВнекЖ – объем внеклеточной жидкости; ВнутрикЖ – объем внутриклеточной жидкости. Различие достоверно ( $p < 0,05$ ) между показателями: \* – в зависимости от групп; \*\* – в группах на введение цитофлавина.

увеличивались, что сопровождалось тенденцией к усугублению гиповолемии. Как уже отмечали, на введение цитофлавина повышался КИТ и ОСВ в легких, что могло отражать увеличение перфузионного давления в почках и приводить к улучшению их функции. Воздействие цитофлавина на эндотелий почечных сосудов также могло оказывать влияние на увеличение пульсового кровотока. На фоне повышения объемной скорости фильтрации увеличивались клиренсы калия, натрия и осмотический, что свидетельствовало о способности реализации ионовывделительной и осморегулирующей функции почек.

У больных со сниженной производительностью сердца клубочковая фильтрация была в пределах нормальных значений, а минутный диурез даже увеличен, что сопровождалось развитием гипогидратации внеклеточного пространства, но менее выраженным, чем в III группе. В этой группе у ряда больных отмечали положительный клиренс осмотически свободной воды, что указывало на более глубокие нарушения функции почек. Влияния цитофлавина определить не удалось. Большой минутный диурез сопровождался быстрым выведением цитофлавина, поэтому не удалось четко проследить его влияние на изучаемые системы.

Через 3 – 4 ч на фоне стандартного лечения примененные параметры исследования приближались к исходным значениям. По-видимому, действие цитофлавина прекращалось.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что болюсное введение цитофлавина менее эффективно, чем пролонгированное дозированное использование у больных с токсикогипоксической энцефалопатией.

## ВЫВОДЫ

1. Однократное болюсное введение цитофлавина у больных с нормальной производительностью сердца (УИ – 41 мл/м<sup>2</sup> и более) уменьшает депрессию сократимости миокарда, увеличивает объемный кровоток в легких, снижает ЧСС (энергетически более выгодный режим кровообращения) с сохранением адекватного минутного объема кровообращения. У больных со сниженными показателями производительности сердца однократное введение цитофлавина не оказывает влияние на гемодинамические нарушения.

2. Болюсное введение цитофлавина увеличивает фильтрацию в почках и сопровождается увеличением клиренса калия, натрия, осмотического. Быстрое выведение цитофлавина из организма ограничивает его терапевтическое действие, поэтому более эффективным способом является пролонгированное дозированное введение препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. М. В. Александров, С. А. Васильев, О. А. Кузнецов и др., *Клин. мед.*, № 2, 58 – 61 (2011).
2. А. В. Алехнович, К. К. Ильяшенко, А. Н. Ельков и др., *Общая реаниматол.*, 1(5), 58 – 60 (2009).
3. *Отравления монооксидом углерода (угарным газом)* Ю. В. Зобнин (ред.), Санкт-Петербург (2011).
4. Г. А. Ливанов, В. П. Амагыров, А. Н. Лодягин и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 2 (73), 12 – 15 (2010).
5. Г. А. Ливанов, Г. В. Шестова, Б. В. Батоцыренов и др., *Медицина экстремальных ситуаций*, 37(3), 92 – 99 (2011).
6. В. В. Мороз, А. М. Голубев, А. Н. Кузовлев, *Общая реаниматология*, 1 (5), 83 – 88 (2009).
7. М. И. Тищенко, Ю. Н. Волков, *Комплексная оценка функционального состояния систем кровообращения и дыхания методом интегральной реографии тела человека, Методические рекомендации*, Москва (1989).

Поступила 02.07.13

## EFFECT OF CYTOFLAVIN ON SOME PHYSIOLOGICAL VALUES IN PATIENTS WITH TOXICOHYPOXIC ENCEPHALOPATHY

G. A. Livanov, A. N. Lodyagin, A. Yu. Andrianov, B. V. Batotsyrenov, and I. P. Nikolaeva

Clinical Toxicology Department, Research Institute of Emergency Medicine, ul. Budapeshtskaya 3, St. Petersburg, 192242, Russia

The effect of cytoflavin upon bolus intravenous administration on the state of hemodynamic values and liquid sectors of the organism was studied in patients with toxicohypoxic encephalopathy caused by heavy acute poisoning. It is established that the bolus administration of cytoflavin is less effective than dropwise intravenous injection.

**Keywords:** toxicohypoxic encephalopathy; bolus administration; hypoxia; cytoflavin