

# ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИТОФЛАВИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ КОГНИТИВНО-МНЕСТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТОКСИКОГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Х. В. Батоцыренова<sup>1</sup>, Г. А. Ливанов<sup>1</sup>, Г. В. Шестова<sup>1</sup>, К. В. Сизова<sup>1</sup>, В. Д. Великова<sup>2</sup>

Изложены результаты лечения больных с токсикогипоксической энцефалопатией при тяжелых формах острых отравлений веществами психотропного действия. Установлено, что использование антигипоксанта цитофлавина позволяет существенно снизить глубину метаболических расстройств, связанных с развитием тяжелой гипоксии. Применение препарата приводит к существенному снижению степени энцефалопатии и способствует более быстрому и качественному восстановлению когнитивно-мнестических функций у больных, перенесших тяжелое токсикогипоксическое поражение головного мозга в результате острого отравления.

**Ключевые слова:** токсикогипоксическая энцефалопатия; когнитивно-мнестические нарушения; гипоксия; цитофлавин

### ВВЕДЕНИЕ

Особая значимость фармакотерапии токсикогипоксического поражения головного мозга обусловлена постоянным увеличением числа поступающих больных, риском развития стойких расстройств здоровья у перенесших тяжелые отравления психотропными веществами [3, 4, 6]. В клинической практике при поздних сроках госпитализации больных тяжесть состояния обусловлена не только механизмами токсического действия ядов, но и глубиной развившихся осложнений постгипоксического характера [2, 4]. В этих условиях использование только терапии, направленной на скорейшее и эффективное выведение токсического агента, не всегда достигает желаемого результата [3, 6].

Поиск путей фармакологической коррекции постгипоксического поражения головного мозга с возможностью влияния лекарственных препаратов на звенья патологического процесса представляет актуальную задачу практической медицины [1 – 5].

Настоящая работа проводилась с целью сокращения продолжительности токсикогипоксической комы и обеспечения более полного восстановления ментальных функций у больных с тяжелым токсикогипоксическим поражением головного мозга.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в Центре лечения острых отравлений СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джа-

нелидзе в процессе лечения 97 больных с тяжелыми формами острых отравлений смесью психотропных веществ (снотворные, анксиолитики, антипсихотические средства, антидепрессанты) в тяжелом и крайне тяжелом состоянии.

Комплексная терапия всех обследованных больных включала использование методов скорейшего выведения яда из организма (зондовое промывание желудка, по показаниям проведение методов хирургической гемокоррекции — гемосорбции, плазмафереза, гемодиализа), инфузионную терапию с целью коррекции гемодинамических нарушений, улучшения микроциркуляции, снижения уровня экзотоксикоза и эндотоксикоза, водно-электролитных нарушений и кислотно-основного состояния.

Однако опыт показал, что при всей эффективности перечисленных лечебных мероприятий для скорейшего и более полного восстановления сознания и когнитивно-мнестических функций головного мозга необходимо применение средств фармакологической коррекции возникших метаболических нарушений.

Исходя из цели исследования, больные были разделены на 2 группы. I группу составили 52 больных (33 мужчины и 19 женщин), средний возраст в группе составил  $39,6 \pm 3,3$  лет. В интенсивную терапию был включен цитофлавин. Во II группу (сравнения) вошли 45 больных (25 мужчин и 20 женщин), средний возраст в группе составил  $38,5 \pm 3,1$  лет, аналогичные по тяжести состояния с I группой исследования, получавшие стандартную интенсивную терапию без использования цитофлавина.

Цитофлавин является комплексным метаболическим антигипоксантом, состоящим из сукцината, рибофлавина, никотинамида и рибоксина.

<sup>1</sup> Федеральное государственное учреждение науки “Институт токсикологии” Федерального медико-биологического агентства РФ, 191019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1.

<sup>2</sup> Консультативно-диагностическая поликлиника, Санкт-Петербург.

Проводили оценку особенностей клинического течения токсикогипоксической энцефалопатии в исследуемых группах (длительность пребывания в коматозном состоянии, частота развития легочных осложнений, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), количество умерших в группах).

Исследование показателей кислородного баланса (потребление кислорода, артериовенозная разница по кислороду, коэффициенты использования и утилизации кислорода) проводили на 1-е, 2-е, 3-и сутки нахождения больных в стационаре.

Рандомизация исследования достигалась путем случайного включения пациентов в группы и использования “двойного слепого метода”. Из исследованных групп исключали пациентов, имевших тяжелую сопутствующую патологию (хронические заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, патологию ЦНС).

У больных I группы в комплекс интенсивной терапии был включен цитофлавин, который использовали по следующей методике: цитофлавин в количестве 20 мл растворяли в 400 мл 5 % раствора глюкозы и вводили 2 раза в сутки в течение 5 суток.

В процессе лечения проводили оценку глубины нарушений сознания, которую оценивали по шкале тяжести ком Глазго в течение 5 суток. Шкала состоит из трёх тестов, оценивающих реакцию открывания глаз, речевые и двигательные реакции. За каждый тест начисляется определённое количество баллов. В тесте открывания глаз от 1 до 4, в тесте речевых реакций от 1 до 5, а в тесте на двигательные реакции от 1 до 6 баллов. Минимальное количество баллов — 3 (глубокая кома), максимальное — 15 (ясное сознание).

Для оценки скорости и качества восстановления функций высшей нервной деятельности использовали психометрические шкалы. Степень изменения сознания по качеству проводили по шкале MMSE (Mini mental scale examination) по 10 позициям в баллах в течение 5 суток. Степень нарушений интеллектуальной

сферы и динамика ее восстановления (концептуализация) оценивали по следующим заданиям: оценка уровня обобщений для выявления глубины интеллектуальной недостаточности; беглость речи; проба на динамический праксис; оценка произвольного внимания; тест 10 слов, направленный на выявление нарушений запоминания и воспроизведения; тест “пятый лишний” (вариант теста исключения понятий) для выявления нарушений функции мышления; таблицы Шульте, выявляющие клинические расстройства внимания.

Оценку достоверности различий проводили непараметрическими методами. Различия считали достоверными, если вероятность математического совпадения составляла 95 % и более ( $p < 0,05 - 0,01$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исключительная уязвимость головного мозга по отношению к гипоксии при токсикогипоксической энцефалопатии ведет к тому, что уже в начале токсического действия возникает недостаточность мозга с последующим развитием недостаточности витальных функций. Следовательно, коррекция выявленных нарушений должна начинаться в максимально быстрые сроки при условии обеспечения адекватной доставки кислорода тканям. Данное положение подтверждается клиническими данными, характеризующими скорость восстановления высших функций ЦНС.

Тяжесть состояния исследованных больных была обусловлена не только токсическим механизмом поражения головного мозга, но и присоединением постгипоксических поражений, о чем свидетельствовало время экспозиции яда (табл. 1). Известно, что в условиях гипоксии нарушение гомеостаза клетки приводит к ухудшению утилизации кислорода, связанной с внутриклеточными нарушениями кислотно-основного состояния, снижением системы антиоксидантной защиты и активации процессов перекисного окисления липидов [3, 5].

Наиболее четко эффекты препарата проявились при определении показателей кислородного баланса организма. Отмечалось увеличение коэффициента утилизации кислорода, как показателя, отражающего реальную доставку кислорода тканям и его расходование в них. Увеличение потребления и коэффициента использования кислорода свидетельствовало о нормализации процессов утилизации кислорода тканями, пережившими и переживающими гипоксические повреждения (табл. 2). Данные изменения свидетельствуют о том, что цитофлавин оказывает энергостабилизирующее действие на уровне ткани, обусловленное нормализацией процессов утилизации доставляемого кислорода.

Уменьшение метаболических расстройств, связанных с гипоксией оказывало положительное влияние на клиническое течение токсикогипоксической энцефалопатии в ранней фазе острых отравлений. Это проявлялось сокращением времени пребывания больных в

Таблица 1. Клинические критерии эффективности цитофлавина в группе больных, с включением в интенсивную терапию метаболического антигипоксанта (I) ( $n = 52$ ) и в группе сравнения (II) ( $n = 45$ )  $M \pm m$

Показатель	I группа ( $n = 52$ )	II группа ( $n = 45$ )
Возраст больных	39,6 ± 3,3	38,5 ± 3,1
Время экспозиции яда, ч	14,7 ± 3,4	15,9 ± 4,1
Длительность коматозного состояния, ч	26,6 ± 6,8	41,3 ± 5,2**
Частота развития вторичных легочных осложнений	18 (34,6 %)	26 (57,8 %)
Длительность пребывания больных в ОРИТ, ч	50,3 ± 10,1	78,5 ± 9,5**
Число умерших, %	3 (5,8 %)	6 (13,3 %)

\*  $p < 0,05$  между I и II; \*\*  $p < 0,01$  между I и II.

Таблица 2. Изменения показателей кислородного баланса организма у больных с токсикогипоксическими поражениями головного мозга в зависимости от проводимого лечения в I группе ( $n = 52$ ) в сравнении со II группой больных (II) ( $n = 45$ ) ( $M \pm m$ )

Показатель	Здоровые доноры	I группа	II группа
<i>1-е сутки</i>			
VO <sub>2</sub> , мл · м <sup>-1</sup>	148,8 ± 15,8	84,5 ± 4,1**	89,3 ± 4,4**
KIO <sub>2</sub>	37,8 ± 0,4	17,4 ± 1,1**	16,7 ± 1,5**
avDO <sub>2</sub>	52,9 ± 3,5	31,8 ± 2,1**	35,3 ± 3,4**
KYO <sub>2</sub>	28,0 ± 2,1	23,3 ± 2,6**	24,3 ± 2,2
<i>3-и сутки</i>			
VO <sub>2</sub> , мл · м <sup>-1</sup>	148,8 ± 15,8	124,8 ± 4,2 <sup>#^</sup>	104 ± 7,1* <sup>^</sup>
KIO <sub>2</sub>	37,8 ± 0,4	24,8 ± 1,1* <sup>#^</sup>	18,3 ± 1,5* <sup>#^</sup>
avDO <sub>2</sub>	52,9 ± 3,5	41,8 ± 5* <sup>#^</sup>	34,5 ± 2,5* <sup>#^</sup>
KYO <sub>2</sub>	28,0 ± 2,1	25,2 ± 1,1 <sup>#^</sup>	22,5 ± 1,4 <sup>^</sup>
<i>5-е сутки</i>			
VO <sub>2</sub> , мл · м <sup>-1</sup>	148,8 ± 15,8	138,3 ± 4,1 <sup>#^</sup>	103,6 ± 5,5* <sup>#^</sup>
KIO <sub>2</sub>	37,8 ± 0,4	28,6 ± 1,9* <sup>#^</sup>	17,7 ± 2,4* <sup>#^</sup>
avDO <sub>2</sub>	52,9 ± 3,5	50,2 ± 1,8 <sup>#^</sup>	38,4 ± 3,5* <sup>#^</sup>
KYO <sub>2</sub>	28,0 ± 2,1	30,8 ± 1,5 <sup>#^</sup>	22,2 ± 1,8 <sup>#^</sup>

**Примечание.** \*  $p < 0,05$  от нормы; \*\*  $p < 0,01$  от нормы; #  $p < 0,05$  от исходных значений; ##  $p < 0,01$  от исходных значений; ^  $p < 0,05$  между I и II; ^^  $p < 0,01$  между I и II.

коматозном состоянии (табл. 1). В свою очередь, более быстрое восстановление регулирующей функции ЦНС влияло на клиническое течение токсикогипоксической энцефалопатии. Сокращалось время пребывания больных в реанимационном отделении, т.е. выход из угрожающего для жизни состояния проходил в более короткие сроки, значительно снижалось количество вторичных осложнений со стороны дыхательной системы, снижалась летальность (табл. 1).

При исследовании скорости восстановления сознания по шкале ком Глазго в группе с использованием цитофлавина отмечали более существенное снижение

степени повреждений головного мозга. Увеличение количества баллов по шкале ком Глазго с  $3,11 \pm 0,08$  до  $9,29 \pm 0,69$  баллов на 2-е сутки исследования указывало на то, что снижение степени гипоксии тканей отражается и на скорости восстановления функций ЦНС (табл. 3). Учитывая факт отсутствия различий по тяжести токсикогипоксических поражений ЦНС у больных исследуемых групп при поступлении, можно сделать вывод о том, что использование цитофлавина, направленного на снижение постгипоксических поражений головного мозга, позволяет существенно увеличить скорость восстановления сознания. Динамика восстановления сознания в группе с использованием цитофлавина существенно превосходила таковую в группе сравнения.

В группе больных с использованием цитофлавина отмечено более отчетливое восстановление когнитивно-мнестических функций, регистрируемых по увеличению количества баллов оценки нейропсихологического исследования — ориентация во времени и пространстве, скорость восприятия, концентрация внимания, память, речевые функции и качество чтения — уже со вторых суток от начала проведения лечения. В группе сравнения на вторые сутки исследования достоверных отличий от исходного состояния отмечено не было (табл. 3). Это указывает на то, что восстановление высшей нервной деятельности во многом зависит от глубины метаболических расстройств, обусловленных гипоксией. Более выраженная динамика восстановления когнитивно-мнестических функций в группе больных с использованием цитофлавина, учитывая механизмы действия препарата, позволяет сделать вывод о целесообразности использования фармакологической коррекции постгипоксических поражений головного мозга. Характер изменений сознания во II группе без использования цитофлавина на 3-и и 4-и сутки от коматозного состояния соответствовал уровню акинетического мутизма. В группе с использовани-

Таблица 3. Восстановление сознания (шкала тяжести ком Глазго) и когнитивно-мнестических функций по показателям нейропсихологического исследования MMSE (Mini mental scale examination) в группе с включением цитофлавина в интенсивную терапию (I) ( $n = 52$ ) и группе сравнения (II) ( $n = 45$ )  $M \pm m$

Показатель	Оценка	I группа	II группа
Шкала Глазго, 1-е сутки	3 – 15	$3,08 \pm 0,04^{##}$	$3,16 \pm 0,06^{##}$
Нейропсихологическое исследование MMSE, 1-е сутки	0 – 30	-	-
Шкала Глазго, 2-е сутки	3 – 15	$9,19 \pm 0,69^{##^}$	$5,4 \pm 0,54$
Нейропсихологическое исследование MMSE, 2-е сутки	0 – 30	$14,7 \pm 1,27^{##^}$	$2,9 \pm 1,15$
Шкала Глазго, 3-и сутки	3 – 15	$11,4 \pm 0,8^{##^}$	$7,2 \pm 1,2^{##^}$
Нейропсихологическое исследование MMSE, 3-и сутки	0 – 30	$19,4 \pm 1,2^{##^}$	$7,1 \pm 1,8^{##^}$
Шкала Глазго, 4-е сутки	3 – 15	$14,5 \pm 0,2^{##^}$	$9,6 \pm 1,5^{##^}$
Нейропсихологическое исследование MMSE, 4-е сутки	0 – 30	$28,6 \pm 0,5^{*^}$	$10,9 \pm 2,5^{##^}$
Шкала Глазго, 5-е сутки	3 – 15	$14,9 \pm 0,1^{##^}$	$10,5 \pm 1,8^{##^}$
Нейропсихологическое исследование MMSE, 5-е сутки	0 – 30	$28,8 \pm 0,5^{*^}$	$12,8 \pm 301^{##^}$

**Примечание.** I группа — больные, получавшие цитофлавин и стандартную интенсивную терапию, II группа — больные, получавшие стандартную интенсивную терапию; # — различия с нормой достоверны ( $p < 0,05$ ), \* — различия с исходными данными достоверны ( $p < 0,05$ ), ^ — различия I группы от II ( $p < 0,05$ ).

ем цитофлавина на 4-е сутки уровень сознания соответствовал уровню амнестической спутанности (табл. 3).

Полученные результаты позволяют заключить, что цитофлавин существенно повышает качество лечения больных в постгипоксическом состоянии за счет влияния на ведущие звенья патологического процесса.

## ВЫВОДЫ

1. Включение цитофлавина в комплексную терапию токсикогипоксической энцефалопатии, вызванной тяжелыми формами острых отравлений психотропными веществами, сокращает длительность коматозного периода, уменьшает количество вторичных легочных осложнений, сокращает сроки лечения и летальность.

2. Использование цитофлавина в терапии токсикогипоксической энцефалопатии уменьшает гипоксию тканей путем нормализации процессов утилизации ки-

слорода тканями, пережившими гипоксическое поражение.

3. Цитофлавин способствует более быстрому и качественному восстановлению функций высшей нервной деятельности при терапии токсикогипоксической энцефалопатии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. Н. Кондратьев, Е. А. Кондратьева, *Анестезиол. и реаниматол.*, **2**, 9 – 15 (2008).
2. Г. А. Ливанов, Б. В. Батоцыренов, А. Н. Лодягин и др., *Общая реаниматол.*, 5 – 6, 55 – 60 (2007).
3. Г. А. Ливанов, В. В. Мороз, Б. В. Батоцыренов и др., *Анестезиол. и реаниматол.*, **2**, 51 – 54 (2003).
4. Е. А. Лужников, Н. Ф. Леженина, Ю. С. Гольдфарб и др., *Анестезиол. и реаниматол.*, **6**, 4 – 8 (2005).
5. В. Е. Новиков, К. Н. Кулагин, *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, **2**(1), 2 – 11 (2003).
6. В. В. Шилов, М. В. Александров, С. А. Васильев и др., *Вестн. Военно-медицинской академии*, **1**(21), 22 – 28 (2008).

Поступила 01.03.12

## USING CYTOFLAVIN FOR PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF COGNITIVE AMNESTIC DISORDERS IN PATIENTS WITH HEAVY TOXICOHYPOXIC DAMAGE OF BRAIN

Kh. V. Batotsyrenova<sup>1</sup>, G. A. Livanov<sup>1</sup>, G. V. Shestova<sup>1</sup>, K. V. Sizova<sup>1</sup>, and V. D. Velikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Toxicology, Ministry of Public Health of the, Russian Federation, ul. Bekhtereva 1, St. Petersburg, 192019, Russia;

<sup>2</sup> Consultation & Diagnostics Center, Institute of Toxicology, Ministry of Public Health of the, Russian Federation, ul. Bekhtereva 1, St. Petersburg, 192019, Russia

Results of the therapy of patients with toxicohypoxic encephalopathy diagnosis upon heavy poisoning by psychotropic substances are presented. It is established that administration of the antihypoxant cytoflavin provides for a substantial decrease in the extent of metabolic disorders related to the development of heavy hypoxia. The use of cytoflavin significantly decreases the degree of encephalopathy and favors faster and better recovery of the mnesic and other cognitive functions in patients upon heavy toxicohypoxic brain damage caused by acute poisoning.

**Key words:** Toxicohypoxic encephalopathy, cognitive mnesic disorders, hypoxia, cytoflavin