

# ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ

## МЕХАНИЗМ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АНТИГИПОКСАНТА РЕАМБЕРИНА У БОЛЬНЫХ С ТОКСИКОГИПОКСИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Г. А. Ливанов<sup>1</sup>, В. Г. Базарова<sup>2</sup>, Б. В. Батоцыренов<sup>1</sup>, С. А. Васильев<sup>1</sup>,  
С. И. Глушков<sup>3</sup>, Х. В. Батоцыренова<sup>4</sup>

В результате исследования больных с тяжелыми формами острых отравлений нейротропными веществами установлено, что включение антигипоксанта реамберина в интенсивную терапию токсикогипоксической энцефалопатии приводит к снижению глубины угнетения ЦНС. Это проявляется в уменьшении длительности пребывания больных в коматозном состоянии, сокращении длительности лечения в отделении реанимации. Улучшение клинической картины сопровождается снижением активности перекисного окисления липидов, повышением уровня антиоксидантных ферментов и снижением титров NR2A аутоантител.

**Ключевые слова:** отравления, токсикогипоксическая энцефалопатия, антигипоксанта, NR2A аутоантитела, сукцинаты, реамберин

### ВВЕДЕНИЕ

Тяжесть состояния больных при острых отравлениях нейротропными веществами обусловлена токсико-гипоксическими поражениями головного мозга [1, 6]. Перспективным в плане оценки тяжести поражения головного мозга является выделение индивидуальных антигенов, имеющих непосредственное отношение к патогенетическим механизмам деструктивных и метаболических нарушений в ткани мозга [2, 10].

В интенсивной терапии острых отравлений, наряду с коррекцией нарушений транспорта кислорода и улучшением процессов доставки кислорода к тканям, не менее важными являются проблемы, связанные с улучшением утилизации кислорода тканями, уже перенесшими гипоксическое повреждение. Набор средств интенсивной терапии включает введение инфузионных растворов с целью увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК), улучшения микроциркуляции, коррекции водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, уменьшения проявлений экзо- и эндотоксикоза [3]. Использование препаратов, участвующих в улучшении метаболизма на уровне тканей, ограничено.

Одним из перспективных направлений интенсивной терапии осложненных форм токсикогипоксической энцефалопатии, наряду с традиционными методами лечения, является использование субстратного антигипоксанта реамберина.

Таким образом, актуальность обсуждаемой проблемы обусловлена необходимостью совершенствования терапии наиболее тяжелых форм токсикогипоксической энцефалопатии.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 60 больных с острыми отравлениями веществами нейротропного действия (17 больных с отравлениями барбитуратами, 10 — антипсихотическими средствами (нейролептиками), 4 — трициклическими антидепрессантами, 13 — суррогатами алкоголя, 8 — опиоидами, остальные — с отравлениями смесью нейротропных препаратов). Основная группа была разделена на две сопоставимые по возрасту, полу и тяжести состояния: получавшие реамберин (I) — 32 пациента и не получавшие его (II) — 28 пациентов. Из обследованных было 38 мужчин и 22 женщины. Средний возраст составил у мужчин  $34,7 \pm 2,6$  лет, у женщин —  $28,4 \pm 3,2$ .

Состояние больных на момент поступления расценивалось как тяжелое и крайне тяжелое, что в большей степени обуславливалось клиникой острой токсической энцефалопатии с угнетением сознания до стадии комы II – III по А. И. Федину [9]. В связи с развитием острой дыхательной недостаточности по центральному типу и нарушением функции внешнего

<sup>1</sup> ГУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.

<sup>2</sup> ГУЗ “Центр восточной медицины” Министерства здравоохранения Республики Бурятия, Улан-Удэ.

<sup>3</sup> ФГУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физической культуры.

<sup>4</sup> Консультативно-диагностическая поликлиника ФГУН “Института Токсикологии” ФМБА России, Санкт-Петербург.

дыхания вплоть до апноэ, всем больным проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ). На исход острого отравления и результаты лечения влияло также наличие или отсутствие отека мозга. Выявить это осложнение с большей достоверностью можно было, начиная с конца первых суток: повышение лактата венозной крови свыше 5 – 6 ммоль/л, застойные соски дисков зрительных нервов, повышение ликворного давления при люмбальной пункции, неврологические стигмы внутричерепной гипертензии, менингеальный симптомокомплекс, электроэнцефалографические признаки с преобладанием ассиметричного дельта-ритма постоянной частоты.

В эритроцитах пациентов проводили определение показателей системы глутатиона и процессов ПОЛ: концентрации восстановленного глутатиона (ВГ), сульфгидрильных групп белков (СГ), малонового диальдегида (МДА) и активности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-Ф-ДГ), глутатион-редуктазы (ГР), глутатион-пероксидазы (ГП) и каталазы. Исследование системы глутатиона и интенсивности протекания процессов ПОЛ в эритроцитах обусловлено существованием цикла межорганного обмена окисленной и восстановленной форм глутатиона [11], что позволяет косвенно оценить нарушения данных биохимических систем и в тканях головного мозга [7].

Токсиканты определяли количественно в крови и моче методом газожидкостной хроматографии на лабораторном универсальном хроматографе ЛХМ-80, качественно — в моче методом тонкослойной хроматографии.

В программу интенсивной терапии входила с целью снижения уровня эндотоксикоза эфферентная терапия — гемосорбция или гемодиализ в зависимости от вида токсического агента. Инфузионная терапия включала введение кристаллоидных (растворы глюкозоинсулинокалиевомагниевого смесей, физиологического раствора) и коллоидных (реополиглюкин или растворы гидрооксипропилкрахмала по показаниям) растворов по

Таблица 1. Сравнительные критерии эффективности терапии в группе больных (I) с включением в интенсивную терапию реамберина и группе больных (II) без включения в интенсивную терапию реамберина ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа больных (I) ( $n = 32$ )	Группа больных (II) ( $n = 28$ )
Возраст больных, годы	$33,6 \pm 1,6$	$30,7 \pm 2,5$
Время экспозиции яда, час	$16,8 \pm 2,3$	$17,3 \pm 1,8$
Длительность коматозного состояния, час	$33,0 \pm 2,6^*$	$55,4 \pm 2,2^*$
Длительность пребывания выживших больных в ОРИТ, час	$53,4 \pm 4,3^*$	$69,1 \pm 3,6^*$
Летальность	4 человека (12,5 %)	7 человек (25 %)

\*  $p < 0,05$  между (I) и (II).

общепринятой методике. Проведение симптоматической терапии включало по показаниям проведение антибактериальной терапии в зависимости от чувствительности патогенной микрофлоры к антибиотикам, а также использование гормональных средств (чаще дексаметазона), витаминов группы В, витамина С, а также средств ноотропной терапии (ноотропил). Реамберин вводили 1 раз в сутки внутривенно капельно медленно в дозе 1,5 % — 400 мл в течение 5 – 7 суток нахождения больных в реанимационном отделении на фоне базисной терапии.

Полученные в процессе исследования данные обрабатывали на ЭВМ типа IBM-PC с помощью программной системы Statistica for Windows (версия 5.5).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Помимо токсического поражения головного мозга, тяжесть состояния больных была обусловлена длительностью пребывания в критическом состоянии, которая составила в группе (I) с использованием реамберина  $16,8 \pm 2,3$  ч, в группе (II) —  $17,3 \pm 1,8$  ч. В клинической картине отравлений, в интенсивную терапию которых был включен реамберин, уменьшалась длительность коматозного состояния, которая у больных с терапией реамберином (I) составила  $33 \pm 2,6$  ч, тогда как во II группе (сравнения) —  $55 \pm 2,2$  ч. Отличия также были выявлены по времени нахождения больных в отделении реанимации до стабилизации состояния на уровне средней степени тяжести. Оно составило у пациентов I группы —  $53,4 \pm 4,3$  ч, во второй группе —  $69,1 \pm 3,6$  ч (табл. 1). В исследуемой группе (I) умерших было 4 человека (12,5 %), во второй (II) группе — 7 человек (25 %).

При поступлении глубина поражения ЦНС соответствовала угнетению сознания по классификации А. И. Федина кома II – III. В баллах это составило в I группе —  $69,3 \pm 7,6$ , во II —  $71,1 \pm 5,9$ . Положительная динамика у больных I группы с терапией реамберином отмечалась с третьих суток, о чем говорят показатели в баллах —  $44,5 \pm 5,5$ . У больных II группы достоверная разница с исходными значениями выяви-

Таблица 2. Выраженность угнетения сознания по классификации А. И. Федина в группах с применением реамберина (I) и без его включения (II) у больных с токсикогипоксической энцефалопатией ( $M \pm m$ )

Группа больных	Сроки стационарного наблюдения, сут			
	1	3	5	7
Группа I ( $n = 32$ )	$69,3 \pm 7,6$	$44,5 \pm 5,5^*$	$33,5 \pm 4,6^*$	$26,3 \pm 8,2$
Группа II ( $n = 28$ )	$71,1 \pm 5,9$	$62,5 \pm 6,4$	$43,7 \pm 6,3^{**}$	$31,2 \pm 5,2^{**}$

Примечание. \* — достоверная разница с предыдущим значением в группе (I)  $p < 0,05$ , \*\* — достоверная разница с предыдущим значением в подгруппе (II)  $p < 0,05$ .

лась только на пятые сутки и составила —  $43,7 \pm 6,3$  балла (табл. 2).

Таким образом, сокращение длительности коматозного состояния в I группе свидетельствует об уменьшении глубины поражения центральной нервной системы уже с 3 суток, тогда как уменьшение явлений токсикогипоксической энцефалопатии во II группе было отмечено на 5 сутки.

В эритроцитах обеих групп больных на момент поступления отмечалось снижение содержания восстановленного глутатиона (ВГ) (табл. 3) и повышение уровня МДА по сравнению с показателями здоровых доноров (табл. 2).

Через 12 ч после инфузии реамберина в эритроцитах лиц группы (I) отмечали повышение содержания ВГ с  $0,686 \pm 0,12$  ммоль/г гемоглобина до  $1,14 \pm 0,131$  ммоль/г гемоглобина. Учитывая, что сукцинат не может утилизироваться непосредственно эритроцитами, не обладающими собственной системой митохондрий, повышение уровня ВГ в эритроцитах объясняется восстановлением кислородзависимого дыхания и накоплением НАДФ·Н и макроэргических соединений [4].

Концентрация МДА в эритроцитах отравленных пациентов, леченных с использованием реамберина, через 12 ч достоверно снижалась ( $p < 0,05$ ) в 1,31 раза, соответственно с  $55,92 \pm 3,71$  до  $43,02 \pm 4,56$  нмоль/г гемоглобина, в то время как концентрация МДА в эритроцитах лиц группы сравнения продолжала нарастать и достигала значений, превышающих показатели исследуемой группы в 1,64 раза ( $p < 0,05$ ) и в 4,4 раза ( $p < 0,05$ ) показатели здоровых доноров.

Таким образом, использование реамберина в комплексной терапии токсикогипоксической энцефалопатии приводило к снижению интенсивности протекания процессов ПОЛ.

Реамберин оказывал положительное влияние на активность ферментов антирадикальной защиты — глутатион-пероксидазы (ГП) и каталазы. На момент по-

ступления в стационар активность ГП и каталазы в эритроцитах пациентов исследуемой группы были ниже показателей здоровых доноров на 40,5 % ( $p < 0,05$ ) и 29,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Применение реамберина в комплексной терапии отравлений нейротропными ядами приводило к полному или частичному восстановлению активности ферментов антиперекисной защиты. Через 12 ч после использования препарата активность ГП достоверно не отличалась от показателей здоровых доноров. Активность каталазы также повышалась на 16,1 % ( $p < 0,05$ ) и хотя не достигала уровня, характерного для здоровых лиц, в то же время превышала соответствующий показатель лиц, не получавших реамберин на 22,3 % ( $p < 0,05$ ).

Восстановление активности каталазы (представителя тиол-зависимых ферментов) объясняется участием сукцината в поддержании тиол-дисульфидного равновесия в клетке. В табл. 3 представлено влияние реамберина на динамику изменений концентрации белковых тиолов в эритроцитах пациентов: препарат вызывал положительную тенденцию к росту количества SH-групп, хотя разницы между исследуемыми группами не было.

Таким образом, выявленные изменения свидетельствуют об антиоксидантных эффектах действия реамберина, заключающихся в снижении интенсивности протекания процессов перекисного окисления липидов, повышении содержания восстановленного глутатиона, восстановлении тиол-дисульфидного статуса клетки, повышении активности антиоксидантных ферментов (каталазы и глутатион-пероксидазы).

При поступлении в обеих исследуемых группах титры NR2 - аутоантител не отличались от контрольных, их значения составили  $1,42 \pm 0,35$  нг/мл в I группе пациентов, пролеченных в дальнейшем реамберинном, и  $1,39 \pm 0,32$  нг/мл в группе II без терапии реамберинном. Контрольные значения исследуемых титров NR2 — аутоантител в группе здоровых доноров соста-

Таблица 3. Показатели антиоксидантной и антирадикальной активности, перекисного окисления липидов у больных с токсикогипоксической энцефалопатией в группе (I) и в группе (II) ( $M \pm m$ )

Показатель	Время исследования	Здоровые доноры ( $n = 10$ )	I группа ( $n = 32$ )	II группа ( $n = 28$ )
ВГ, ммоль/г Нб	Поступление	$2,982 \pm 0,123$	$0,686 \pm 0,12^*$	$0,704 \pm 0,126^*$
	Через 12 ч		$1,14 \pm 0,131^{*\#}$	$0,767 \pm 0,141^*$
SH, ммоль/г Нб	Поступление	$9,74 \pm 1,49$	$3,24 \pm 1,49^*$	$3,52 \pm 0,58^*$
	Через 12 ч		$4,21 \pm 0,67^*$	$3,24 \pm 0,79^*$
МДА, нмоль/г Нб	Поступление	$16,09 \pm 1,26$	$55,92 \pm 3,71^*$	$56,72 \pm 4,31^*$
	Через 12 ч		$43,02 \pm 4,56^{*\#}$	$70,65 \pm 4,54^*$
ГП, ммоль	Поступление	$3,298 \pm 0,751$	$2,203 \pm 0,217^*$	$2,313 \pm 0,271^*$
	Через 12 ч		$2,798 \pm 0,228$	$2,256 \pm 0,198^*$
Каталаза, мкмоль/г Нб	Поступление	$35,44 \pm 1,41$	$25,66 \pm 2,06^*$	$25,76 \pm 2,37^*$
	Через 12 ч		$29,77 \pm 2,63^{*\#}$	$24,34 \pm 2,18^*$

\* — достоверность отличия  $p < 0,05$  по сравнению с показателями нормы.

# — достоверность отличия  $p < 0,05$  по сравнению с показателями I и II групп.

вили  $1,41 \pm 0,33$  нг/мл (табл. 4). По всей видимости, это подтверждает феномен присутствия аутоантител к различным антигенам мозга, доказательства которого получены в последние 15 лет. Причем, они обнаруживаются как у здоровых людей, так и при заболеваниях неаутоиммунной природы [5]. Рядом исследователей показано, что способность лимфоцитов распознавать “свое” (собственные АГ=аАГ) и реагировать на них является их нормальным свойством и, следовательно, естественной характеристикой общей программы функционирования иммунной системы [5, 8].

Таким образом, положительная динамика с достоверным снижением титров NR2-аутоантител в группе с терапией реамберином к пятым и седьмым суткам в сравнении с группой сравнения (II) наглядно отражена в таблице 4, где отмечено дальнейшее повышение титров NR2. При анализе клинических наблюдений сказанное подтверждалось следующими моментами: уменьшение времени пребывания в палатах ОРИТ, темп восстановления сознания и времени выхода из коматозного состояния у больных I группы. В группе (I) признаки внутричерепной гипертензии были выражены существенно меньше на 1 – 3 сутки, тогда как во II группе к 3 – 5 суткам эти признаки еще сохранялись.

По всей видимости, нейропротекторные эффекты связаны с прямым антигипоксическим действием сукцината. Сукцинат натрия, входящий в состав реамберина, обладает повышенной способностью к проникновению через мембранные структуры и вследствие этого — подвергается достаточной утилизации. При рассмотрении результатов клинико-функционального обследования пациентов исследуемых групп очевидно, что наибольшее повышение титров NR2-аутоантител было у больных на фоне клинических и нейрофизиологических проявлений отека мозга.

В ходе исследования выявлена подгруппа больных со значениями титров аутоантител ниже показателей контрольной группы здоровых волонтеров ( $0,61 \pm 0,29$  нг/мл) хотя клинически была наиболее тяжелой. При ретроспективном анализе историй болезней был выявлен срыв мозговой ауторегуляции. Степень угнетения сознания соответствовала 3 – 4 уров-

ню комы по Федину А. И., что в баллах составило 84 – 94. Были выражены клинические симптомы отека мозга: менингеальные знаки, признаки застойных явлений на глазном дне, повышение лактата до  $7,3 \pm 1,25$  ммоль/л.

Явления снижения титров аутоантител, по всей видимости, следует объяснить развившейся тотальной иммуносупрессией, сопровождавшейся снижением абсолютных значений лейкоцитов и лимфоцитов. В комплексной оценке клинико-физиологических данных подобные титры аутоантител можно расценить как неблагоприятный прогностический признак. Следовательно, такой объективный показатель тяжести токсикогипоксического поражения головного мозга как уровень титра NR2-аутоантител может рассматриваться только в сочетании с клиническими и иммунологическими показателями.

Таким образом, явления уменьшения глубины угнетения ЦНС с сокращением длительности коматозного состояния, а также снижение накопления титров аутоантител, начиная с 3-х суток, и объективно констатируемые на 5-е сутки, свидетельствуют о нейропротекторном эффекте реамберина в интенсивной терапии токсикогипоксической энцефалопатии.

## ВЫВОДЫ

1. При использовании в интенсивной терапии реамберина отмечено уменьшение явлений токсикогипоксических поражений головного мозга, что клинически проявляется в сокращении длительности пребывания больных в коматозном состоянии и уменьшении периода пребывания больных в критической состоянии.
2. Включение реамберина в интенсивную терапию токсикогипоксической энцефалопатии приводит к снижению активности процессов перекисного окисления липидов, повышению содержания восстановленного глутатиона, восстановлению тиол-дисульфидного статуса клетки, росту активности ферментов антиперекисной защиты (каталазы и глутатион-пероксидазы).
3. При использовании в лечении токсикогипоксической энцефалопатии реамберина выявлена тенденция к снижению титров NR2-аутоантител с третьих суток

Таблица 4. Динамика титров NR2-аутоантител у больных с токсикогипоксической энцефалопатией в зависимости от проводимой терапии в (I) и (II) группах больных ( $M \pm m$ )

Титры аутоантител	Здоровые доноры ( $n = 20$ )		Группа I ( $n = 32$ )	Группа II ( $n = 28$ )
NR2-аАТ, нг/мл	$1,41 \pm 0,33$	1-е сутки	$1,42 \pm 0,35$	$1,39 \pm 0,32$
NR2-аАТ, нг/мл	$1,41 \pm 0,33$	3-и сутки	$2,77 \pm 0,25^{*+}$	$3,19 \pm 0,17^{*+}$
NR2-аАТ, нг/мл	$1,41 \pm 0,33$	5-е сутки	$2,81 \pm 0,14^{*##}$	$4,16 \pm 0,19^{*##}$
NR2-аАТ, нг/мл	$1,41 \pm 0,33$	7-е сутки	$2,63 \pm 0,26^{*##}$	$4,37 \pm 0,21^{*##}$

**Примечание.** \* —  $p < 0,05$  — достоверная разница с контрольными значениями; # —  $p < 0,05$  — достоверная разница между группами (I и II); + —  $p < 0,05$  — достоверная разница с исходными значениями в своей группе.

и достоверное их уменьшение на пятые и седьмые сутки, что свидетельствует об явлениях нейропротекции с учетом необходимого времени на формирование гуморального звена иммунного ответа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. С. Н. Голиков, И. В. Саноцкий, Л. А. Тиунов, *Общие механизмы токсического действия*, Медицина, Ленинград (1986).
2. С. А. Дамбинова, *Нейрорецепторы глутамата*, Наука, Ленинград (1989).
3. М. Л. Калмансон, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Санкт-Петербург (2001).
4. М. Н. Кондрашова, *Фармакологическая коррекция гипоксических состояний*, Москва (1989), сс. 51 – 66.
5. Г. Н. Крыжановский, С. В. Магаева, *Итоги науки и техники*, ВИНТИ, сер. Иммунология, **25**, 121 – 168 (1990).
6. Г. А. Ливанов, Б. В. Батоцыренов, С. И. Глушков и др., *Межд. мед. журн.*, № 1, 33 – 36 (2002).
7. Т. М. Новикова, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Санкт-Петербург (2002).
8. А. М. Тотолян, *Мед. иммунол.*, № 1 – 2 (1999).
9. А. И. Федин, *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, № 11 (1983).
10. S. A. Dambinova, G. A. Izykenova, S. V. Burov, et al., *J. Neurol. Sci.*, **152**, 93 – 97 (1997).
11. A. Meister, M. E. Anderson, *Ann. Rev. Biochem.*, **52**, 711 – 760 (1983).

Поступила 29.04.11

## MECHANISM OF NEUROPROTECTOR ACTION OF METABOLIC ANTIHYPOXANT REAMBERIN IN PATIENTS WITH TOXICOHYPOXIC ENCEPHALOPATHY

G. A. Livanov<sup>1</sup>, V. G. Bazarova<sup>2</sup>, B. V. Batotsyrenov<sup>1</sup>, S. A. Vasil'ev<sup>1</sup>, S. I. Glushkov<sup>3</sup>, and Kh. V. Batotsyrenova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, ul. Budapeshtskaya 3, St. Petersburg, 197376, Russia;

<sup>2</sup> Center for Eastern Medicine, Ministry of Public Health of the Buryat Republic, ul. Linkhovoina 10, Ulan-Ude, Buryatia, 670000, Russia

<sup>3</sup> St. Petersburg Scientific Research Institute for Physical Culture, Ligovsky pr. 56e, St. Petersburg, 191040, Russia;

<sup>4</sup> Consultation & Diagnostics Center, Institute of Toxicology, Ministry of Public Health of the, Russian Federation, ul. Bekhtereva 1, St. Petersburg, 192019, Russia

Based on investigation of a group of patients with heavy forms of sharp poisoning by neurotropic substances, it is established that inclusion of antihypoxant reamberin in intensive treatment of toxicohypoxic encephalopathy leads to a decrease in the depth of central nervous system depression. This is manifested by reduced duration of patient stay in coma and decreased total duration of resuscitation treatment. Improvement of the clinical picture is accompanied by a decrease in lipid peroxidation activity, increase in the level of antioxidant enzymes, and decrease in the level of NR2A auto-antibodies. That is objective evidence of the efficiency of neuroprotective therapy by reamberin.

**Key words:** Poisoning, toxicohypoxic encephalopathy, antihypoxants, NR2A auto-antibodies, succinates, reamberin