

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОФЛАВИНА ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ МОНООКСИДОМ УГЛЕРОДА

Ю. В. Зобнин¹, А. Г. Петрова¹, И. П. Провадо², В. В. Афанасьев³

Представлены результаты анализа эффективности цитофлавина, обладающего цитопротекторным и антигипоксическим действием, у пациентов, госпитализированных по поводу острого отравления монооксидом углерода в 2004 – 2010 гг., по сравнению с пациентами, госпитализированными в 1999 – 2004 гг. по аналогичной причине (без применения цитофлавина). Показано, что своевременное применение цитофлавина на фоне общепринятой терапии отравления, способствует меньшей выраженности постгипоксической энцефалопатии, характерной для данной патологии.

Ключевые слова: монооксид углерода, окись углерода, острое отравление, постгипоксическая энцефалопатия, цитофлавин

ВВЕДЕНИЕ

Отравление монооксидом (окисью) углерода является одной из наиболее распространенных и тяжелых форм интоксикаций, обуславливающей серьезные поражения систем и органов человека, сопровождающиеся непосредственными и отсроченными осложнениями, приводящими к потере трудоспособности и инвалидизации, а иногда к гибели пострадавших на месте происшествия или через некоторое время. Это наиболее часто встречающийся вид ингаляционных отравлений [3, 4, 10]. По данным Американской ассоциации центров по лечению отравлений в течение 1999 – 2004 гг. окись углерода была указана как способствующая причина смерти в 16447 свидетельствах о смерти. Из них 2631 (16 %) были расценены как неумышленные и не связанные с огнем смертельные случаи. В этот период в среднем 439 человек умирали ежегодно от неумышленного, не связанного с пожарами отравления окисью углерода (диапазон: от 400 в 1999 до 473 в 2003 г.) [11].

В Российской Федерации в 2008 г. отравления вследствие токсического действия окиси углерода (Т58) и других газов, дымов и паров (Т59) составили в структуре острых отравлений по данным отчетов (форма № 64) 4,4 % из общего числа госпитализированных больных с острыми отравлениями (213853, в том числе 36276 детей) [4].

В России монооксид углерода занимает второе место в структуре причин смертности от острых отравлений. По данным Московского бюро судмедэкспертизы за 1991 – 1996 гг. смертность от отравления окисью уг-

лерода составила 8,2 % смертей от острых отравлений [3]. В 2005 – 2008 гг. отравления окисью углерода составляли от 21 до 24 % всех смертельных исходов при острой химической этиологии. По различным территориям эта цифра колеблется от 11 до 58,8 % [4].

Окись углерода является, в первую очередь, кровяным ядом и относится к группе веществ, вызывающих изменения пигмента крови гемоглобина за счет образования карбоксигемоглобина. В токсическом действии окиси углерода на органы и ткани организма ведущее место принадлежит преимущественно гемической и тканевой гипоксии, а также влиянию на процессы обмена в клетках. Острое отравление окисью углерода сопровождается нарушением углеводного (гипергликемия, увеличение содержания молочной и пировиноградной кислот), азотистого (гиперазотемия), липидного (стимуляция окисления свободных жирных кислот и снижение продукции триглицеридов), водно-солевого (увеличение содержания в крови кальция и магния, уменьшение содержания натрия и калия), порфиринового (увеличение содержания протопорфирина и уропорфирина в эритроцитах) обменов; развитием декомпенсированного метаболического ацидоза, угнетением активности цитохромоксидаз, цитохрома Р 450, резким снижением рибофлавина в крови и тканях, повышением уровня восстановленного глутатиона и др. Наряду с последствиями образования карбоксигемоглобина и карбоксимиоглобина, метаболические изменения приводят к повреждению клеток органов и тканей [3, 12–14]. Прижизненные повреждения вещества мозга при интоксикации монооксидом углерода, охватывающие белое вещество, центральные серые ядра, таламус, черную субстанцию, кору, гиппокамп, мозжечок выявлены при сканировании вещества головного мозга у пострадавших [13]. Нейропротекторная терапия является одной из важных частей лечения острых отравлений окисью углерода. Среди средств такой терапии рассматривались инсулин, аллопуринол, витамины группы В, С, краниocereбральная гипотермия и др. [3, 5, 12]. Экспериментальные

¹ Кафедра внутренних болезней с курсами профессиональной патологии и военно-полевой терапии (зав. — С. К. Седов); кафедра детских инфекционных болезней (зав. — проф. В. Т. Киклевич) Иркутский государственный медицинский университет, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

² Медсанчасть ИАПО, отделение острых отравлений, Иркутск.

³ Кафедра неотложной медицины (зав. — проф. А. Г. Мирониченко) Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования.

исследования подтвердили положительный эффект введения янтарной кислоты при отравлении окисью углерода. Установлено, что применение цитофлавина при острых отравлениях психотропными ядами и тяжелой эндогенной интоксикации позволяет улучшить процессы утилизации кислорода тканями, пережившими гипоксию, способствует более быстрому восстановлению систем антиоксидантной и антиперекисной защиты, уменьшению эндогенной интоксикации [1].

Цель исследования. Оценить эффективность применения метаболического церебро- и цитопротектора цитофлавина при лечении острых отравлений монооксидом углерода.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Контролируемое, нерандомизированное, ретроспективное (1999–2010 гг.) клиническое исследование проведено на вошедших в основную группу 215 пациентах — средний возраст 39 (25–54) лет, госпитализированных в отделение острых отравлений МУЗ “Медсанчасть ИАПО” г. Иркутска с конца 2004 г. до первой половины 2010 г. по поводу острого отравления окисью углерода (Т58), в том числе по поводу отравления угарным газом и выхлопными газами. В лечении пациентов основной группы в комплексе с другими методами и средствами детоксикационной, специфической, патогенетической и синдромальной терапии, используемыми в соответствии с существующими принципами лечения данных острых отравлений [3, 5, 14] использовался цитофлавин.

Цитофлавин — лекарственный препарат, включающий янтарную кислоту, инозин, рибофлавин-мононуклеотид и никотинамид (разработан ООО “Научно-технологическая фармацевтическая фирма “ПОЛИСАН”), применяли внутривенно капельно в рекомендованных дозах (по 10 мл препарата на 200 мл физиологического раствора хлорида натрия или 5 % раствора глюкозы). Продолжительность применения цитофлавина составляла от 1 до 10 сут.

Эффективность цитофлавина оценивали ретроспективно в сравнении с контрольной группой, состоящей

из 215 больных, средний возраст 40 (27–54) лет, госпитализированных в отделение острых отравлений в 1999–2004 гг. по поводу аналогичных отравлений в результате токсического действия окиси углерода, в лечении которых не применяли цитофлавин.

Исследуемые группы пациентов сопоставимы по возрастно-половой структуре ($p > 0,05$), тяжести отравления и другим клинико-лабораторным показателям ($p > 0,05$). В основной группе было относительно больше ($p < 0,05$) пациентов с отравлением выхлопными газами, чем в контрольной. Основные относительные показатели, характеризующие обследованные группы, приведены в табл. 1.

Тяжесть отравления оценивали в соответствии с общепринятой классификацией [3]. Степень угнетения сознания пострадавших оценивали по шкале комы Глазго [15]. Для оценки возможных когнитивных нарушений использовали краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE) [9].

Оценку клинического состояния больных проводили по общепринятым клиническим показателям с применением лабораторных и инструментальных методов исследований. Количественное определение карбоксигемоглобина проводили колориметрическим методом [6]. Начальный уровень карбоксигемоглобина рассчитывали по номограмме С. J. Clarketal (1981) [8].

Математическую обработку полученных результатов проводили на PC с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2007 и STATISTICA 6.0. При анализе качественных признаков проводили оценку относительной частоты признака (распространенность) P и определение средней ошибки доли m . При проверке нулевой гипотезы о равенстве долей применяли критерий z . Для анализа количественных показателей проводили вычисление медианы Meu интерквартильного размаха ($Q_{25} - Q_{75}$). При сравнении признаков двух независимых выборок использовался U -критерий Манна-Уитни (p_u). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез о существовании различий показателей между группами принят равным 0,05 [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основные сравниваемые показатели в основной и контрольной группах в зависимости от степени тяжести приведены в табл. 2.

В обеих исследованных группах при легкой, средней и тяжелой степени отравления не выявлено значимых различий ($p > 0,05$) уровней начального (расчетного) карбоксигемоглобина в крови, а также относительного содержания карбоксигемоглобина на момент взятия крови для исследования этого показателя при госпитализации.

Не выявлено значимых различий степени нарушения (угнетения) сознания, оцениваемой на момент поступления по шкале Глазго, у пациентов основной и

Таблица 1. Сравнительная характеристика обследованных групп пациентов с отравлением угарным газом (УГ) и выхлопными газами (ВГ)

Показатель	Группа				p
	основная		контрольная		
	n	$P \pm m, \%$	n	$P \pm m, \%$	
Мужчины	149	69,3 ± 3,1	153	71,2 ± 3,1	0,677
Женщины	66	30,7 ± 3,1	62	28,8 ± 3,1	0,745
Отравление УГ	150	69,8 ± 3,1	171	79,5 ± 2,8	0,028
Отравление ВГ	65	30,2 ± 3,1	44	20,5 ± 2,8	0,027
1 ст.	38	17,7 ± 2,6	43	20,0 ± 2,8	0,627
2 ст.	100	46,5 ± 3,4	103	47,9 ± 3,4	0,846
3 ст.	77	35,8 ± 3,3	69	32,1 ± 3,2	0,479

Таблица 2. Уровень карбоксигемоглобина и показатели состояния сознания, продолжительность лечения в зависимости от степени тяжести отравления

Показатель	Отравление легкой степени			Отравление средней степени			Отравление тяжелой степени		
	Основная группа (n = 38)	Контрольная группа (n = 43)	p_u	Основная группа (n = 100)	Контрольная группа (n = 103)	p_u	Основная группа (n = 77)	Контрольная группа (n = 69)	p_u
Начальный уровень карбоксигемоглобина (расчетный), %	28 (26, 31)	29 (27, 31)	0,841	39 (35, 42)	38 (35, 42)	0,073	48 (48, 55)	48 (48, 53)	0,133
Уровень карбоксигемоглобина, %	19 (18, 21)	19 (17,5, 22,5)	0,487	24 (24, 31)	25 (22, 29)	0,898	35 (34, 41)	34 (31, 37)	0,230
Степень угнетения сознания по шкале Глазго при поступлении, баллы	13 (12,5, 12)	13 (12, 13)	0,175	9 (9, 11)	10 (9, 10)	0,287	4 (3, 6)	4 (4, 5)	0,620
Степень угнетения сознания по шкале Глазго через 24 ч лечения, баллы	15 (14, 15)	14 (14, 14)	0,00017	14 (13, 14)	12 (11, 12)	0,00028	12 (8, 12)	8 (7, 8)	0,00036
Результаты теста MMSE, баллы	20 (18, 22)	15 (15, 17)	0,00024	18 (17, 20)	13 (13, 14)	0,00043	8 (5, 8)	4 (3, 5)	0,00059
Койко-день, сут	2 (1, 2)	2 (1, 3)	0,035	3 (2, 4)	3 (3, 4)	0,033	5 (4, 7)	7 (5, 10)	0,016

контрольной групп при легком ($p > 0,05$), среднетяжелом ($p > 0,05$) и тяжелом ($p > 0,05$) отравлении окисью углерода.

Сумма баллов по шкале Глазго, характеризующая состояние сознания через 24 ч после начала терапии, включающей применение цитофлавина, у пациентов основной группы была значимо выше ($p < 0,001$), чем у больных контрольной группы, которым не применялся цитофлавин, при легкой, среднетяжелой и тяжелой степени тяжести поражения. Этот показатель не имел значимых различий ($p > 0,05$) у погибших больных в основной и контрольной группах.

Результаты оценки психического статуса по краткой шкале (MMSE тест) через 48 ч пребывания в стационаре оказались значимо выше ($p < 0,001$) у пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы.

При отравлении окисью углерода у больных с легкой и средней степенью тяжести отравления (имевших кратковременную потерю сознания и уровень карбоксигемоглобина в крови до 45 %) при применении цитофлавина наблюдалось уменьшение сроков исчезновения таких признаков гипоксической энцефалопатии, как оглушенность и сонливость. При отравлении тяжелой степени у больных, доставленных в коматозном состоянии, при уровне карбоксигемоглобина до 55 %, наличии признаков позиционной компрессии тканей с проявлениями миоренального синдрома отмечено уменьшение проявлений гипоксической энцефалопатии (ускорение восстановления сознания с минимальными проявлениями ретроградной амнезии) в случаях нахождения в коматозном состоянии не более двух-трех часов и при раннем начале терапии.

Отмечены случаи быстрого пробуждения и купирования маниакально-подобных состояний со спутанностью сознания, агрессивными эмоциями, неадекватной обнаженностью влечений. Сложилось впечатление, что досрочное прекращение введения цитофлавина способствовало рецидивированию энцефалопатии с последующим развитием острого психотического синдрома.

У пациентов, находившихся в коматозном состоянии в течение шести и более часов и имевших явные признаки интракраниальной гипертензии с элементами очаговой симптоматики, расцененных как проявления аноксической энцефалопатии, применение препарата не повлияло на исход заболевания, но, возможно, способствовало увеличению времени умирания, хотя это предположение не нашло подтверждения при сравнении длительности нахождения на лечении до наступления летального исхода.

Длительность пребывания на стационарном лечении пациентов основной и контрольной групп не имела значимых различий ни в целом по группам, ни в зависимости от степени тяжести. Уровень летальности в основной группе составил $2,32 \pm 1$, а в контрольной — $3,72 \pm 1,3$ ($p > 0,05$).

Цитофлавин хорошо переносился пациентами. Как проявление побочных эффектов в 7 % случаев зарегистрировано появление легкой гиперемии лица и кожи, ощущения жара при сравнительно быстром (больше 60 капель в минуту) введении препарата. Эти симптомы исчезали при уменьшении скорости инфузии или через 10 – 15 мин после ее окончания.

Пациентам основной группы рекомендовалось диспансерное наблюдение участкового терапевта и невро-

лога по месту жительства с применением инъекционной, а позднее и таблетированной формы цитофлавина.

Несомненно, что при отравлении окисью углерода основным повреждающим фактором является развитие гипоксического состояния, обусловленного несколькими известными механизмами гипоксии, прежде всего, являющейся следствием дефицита образования энергии. В этих условиях ингредиенты цитофлавина способны увеличивать образование энергии в клетках, активировать внутриклеточный синтез белка и нуклеиновых кислот.

ВЫВОДЫ

1. Применение цитофлавина в комплексе методов лечения острых отравлений окисью углерода способно оказывать протекторное действие на центральную нервную систему, уменьшая, в конечном итоге, продолжительность восстановления ее нарушенных функций.

2. Использование цитофлавина наиболее эффективно в максимально ранние сроки с момента отравления.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Афанасьев, И. Ю. Лукьянова, *Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике*, Санкт-Петербург (2010).
2. Ю. В. Зобнин, *Сиб. мед. журн.*, Иркутск, № 3, 94 – 98 (2010).
3. Е. А. Лужников, Г. Н. Суходолова, *Острые отравления у взрослых и детей*, ЭКСМО, Москва (2009).
4. Ю. Н. Остапенко, Н. Н. Литвинов, П. Г. Рожков и др., *Токсикол. вестник*, № 3, 34 – 37 (2010).
5. *Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных*. Вып. 2, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2007).
6. *Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие Н. И. Калетинной (ред.)*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2008).
7. А. А. Халафин, *Statistica 6. Математическая статистика с элементами теории вероятности*, Бином, Москва (2011).
8. C. J. Clark, D. Campbell, W. H. Reid, *Lancet*, N. 1, 1332 – 1335 (1981).
9. M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh, *J. of psychiatric research*, **12**(3), 189 – 198 (1975).
10. *Intoxications au monoxyde de carbone signalées au système de surveillance. Bulletin du 15 février 2010*, Institut de veille sanitaire, www.invs.sante.fr, 1 – 3 (2010).
11. M. King, C. Bailey, *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 56(December 21), 1309 – 1312 (2007).
12. M. Mathieu-Nolf, D. Mathieu, *La Revue du Praticien*, **58**(30, Avril), 853 (2008).
13. D. T. Pulsipher, R. O. Hopkins, L. K. Weaver, *Undersea Hyperbaric Med.*, **33**(4), 245 – 256 (2006).
14. J.-C. Raphaël, *La Revue du Praticien*, **58**(30, Avril), 849 – 854 (2008).
15. G. Teasdale, B. Jennett, *Lancet*, N. 2, 81 – 84 (1974).

Поступила 28.04.11

EXPERIENCE OF CYTOFLAVIN ADMINISTRATION FOR TREATING ACUTE CARBON MONOXIDE POISONING

Yu. V. Zobnin¹, A. G. Petrova¹, I. P. Provado², and V. V. Afanas'ev³

¹ Irkutsk State Medical University, ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk, 664003, Russia

² Acute Poisoning Department, IАРО Hospital, Irkutsk, 664003, Russia

³ St. Petersburg Medical Academy of Post-Graduate Training, ul. Kirochnaya 41, St. Petersburg, 191015, Russia

Results of an analysis of the efficiency of using cytoflavin, a drug possessing cytoprotective and antihypoxic properties, in a group of 215 patients with a diagnosis of acute carbon monoxide poisoning in 2004 – 2010 are compared to analogous data for 215 patients with same diagnosis treated in 1999 – 2004 without cytoflavin administration. It is established that timely application of cytoflavin (against the standard treatment of CO poisoning) favored lower expressiveness of post-hypoxic encephalopathy that is characteristic of the given pathology.

Key words: Carbon monoxide (CO), carbon monoxide poisoning, post-hypoxic encephalopathy, cytoflavin