

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ТЯЖЕЛЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ АЗАЛЕПТИНОМ, ОСЛОЖНЕННЫМИ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА

В. В. Шилов, А. Ю. Андрианов, А. Т. Лоладзе, Б. В. Батоцыренов

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джanelидзе

В процессе обследования и лечения 54 больных с острыми тяжелыми отравлениями азалептином, осложненными острой дыхательной недостаточностью смешанного генеза, изучено формирование метаболических нарушений, связанных с развитием гипоксии тканей у больных с наиболее тяжелыми формами таких отравлений. Проведена также оценка использования субстратного антигипоксанта цитофлавина в коррекции метаболических расстройств и клинического течения тяжелых форм острых отравлений. В процессе исследования установлено, что использование цитофлавина приводит к более быстрой нормализации метаболических расстройств, что в свою очередь улучшает клиническое течение тяжелых форм острых отравлений азалептином.

Ключевые слова: острые отравления, азалептин, острая дыхательная недостаточность, гипоксия, цитофлавин

APPROACHES TO THE IMPROVEMENT OF TREATMENT EFFICACY IN PATIENTS WITH ACUTE SEVERE ASALEPTIN INTOXICATION COMPLICATED BY ACUTE RESPIRATORY INSUFFICIENCY OF MIXED GENESIS

V.V. Shilov, A.Yu. Andrianov, A.T. Loladze, B.V. Batotsyrenov

I.I. Dzhanelidze Sankt-Peterburg Research Institute of Emergency Medicine

We studied the development of metabolic disorders related to tissue hypoxia in 54 patients with acute severe asaleptin intoxication complicated by acute respiratory insufficiency of mixed genesis. We also estimated the role of a substrate antihypoxant cytoflavin in the correction of these disorders and clinical features of acute intoxication. Cytoflavin was shown to accelerate normalization of metabolic disorders which in turn improves clinical symptoms of severe forms of acute asaleptin intoxication.

Key words: acute intoxication, asoleptin, acute respiratory insufficiency, hypoxia, cytoflavin

Острые отравления азалептином относятся к числу наиболее тяжелых клинических форм отравлений с высоким риском развития осложнений и летального исхода [1, 2]. В последние годы отмечается увеличение количества больных с острыми отравлениями азалептином [3—5]. Следует отметить, что очень часто отравления азалептином являются следствием преднамеренного опьянения и криминальных действий [6].

В клинической практике азалептин используется как нейрелептик с седативным действием. По химическому строению препарат является трициклическим соединением и производным 1,4-бензодиазепина. Фармакологическое действие азалептина включает несколько компонентов: центральное и периферическое холинолитическое, α -адренолитическое, антисеротониновое и антигистаминное действие, торможение высвобождения дофамина пресинаптической мембраной [7—9].

Учитывая развитие грубых нарушений центральной нервной системы (ЦНС) и системы дыхания, острые отравления азалептином следует рассматривать как критическое состояние, требующее незамедлительного лечения [4, 7, 10]. Следует отметить, что при острых отравлениях азалептином нарушения функции ЦНС по регулированию систем жизнеобеспечения влечет за собой развитие вторичных нарушений. В первую очередь это связано с развитием острой дыхательной недостаточности, нестабильности центральной гемодинамики, что приводит к выраженным расстройствам метаболизма.

В настоящее время при критических и смертельных концентрациях азалептина в крови основными методами в комплексе детоксикации являются электростимуляция и кишечный лаваж в сочетании с гемосорбцией, физио- и химиотерапия [4]. Вместе с тем даже на фоне снижения концентрации азалептина в крови сохраняется необходимость быстрой коррекции вторичных метаболических расстройств, связанных с развитием гипоксии тканей.

В клинической практике все большее применение находят лекарственные препараты из группы субстратных антигипоксантов, в частности цитофлавин.

Цитофлавин представляет собой комплексный препарат, содержащий натрий-N-метилглуксаминовую соль янтарной кислоты, рибофлавин, никотинамид и рибоксин. В клинической практике выявлены антигипоксантажные, антиоксидантные, антигипоксантажные, антигипоксантажные, антигипоксантажные свойства препарата [11].

Целью настоящей работы было совершенствование интенсивной терапии при тяжелых формах острых отравлений азалептином.

Материал и методы

Материалы были получены в результате обследования и лечения 54 больных (32 мужчины и 22 женщины) в возрасте от 24 до 55 лет, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) № 3 (токсикология) Санкт-Петербургского НИИ скорой

Таблица 1. Клиническое течение острых тяжелых отравлений азалептином в 1-й группе больных (с использованием цитофлавина) и во 2-й группе ($M \pm m$)

Показатель	Группа	
	1-я (n = 34)	2-я (n = 20)
Возраст, годы	36,8 ± 4,1	38,4 ± 3,1
Время с момента отравления до оказания медицинской помощи, ч	16,8 ± 2,1	14,6 ± 3,1
Длительность комы, ч	27,5 ± 3,1*	44,8 ± 3,6*
Длительность ИВЛ, ч	29,8 ± 3,3*	48,3 ± 5,7*
Длительность холинолитического синдрома, ч	44,6 ± 6,6*	75,3 ± 5,4*
Частота развития пневмоний, %	34 (100%)	20 (100%)
Время купирования пневмонии, сут	8,2 ± 2,6*	14,6 ± 2,2*
Сроки пребывания в ОРИТ, ч	51,4 ± 3,2*	74,6 ± 6,4*
Летальность, %	2 (5,9%)	3 (15%)

Примечание. * — достоверные различия по сравнению с показателями в контрольной группе.

помощи им. И. И. Джанелидзе по поводу острых отравлений азалептином крайне тяжелой степени. Диагноз острого отравления азалептином подтверждался положительным результатом данных химико-токсикологического исследования. Отравления только азалептином диагностированы у 38 (70,4%) больных, смесью лекарственных средств, включающих азалептин, — у 16 (29,6%), госпитальная летальность составила 9,3% (умерли 5 больных).

При поступлении больные были разделены на 2 группы. В 1-й группе (группа исследования) 34 больных получали детоксикационную, патогенетическую и симптоматическую терапию с включением цитофлавина. Во 2-й группе (группа сравнения) 20 больных получали стандартную детоксикационную, патогенетическую и симптоматическую терапию.

Больные указанных групп не различались по полу, возрасту, тяжести состояния, объему и срокам оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе.

Во всех группах лечение включало зондовое промывание желудка, энтеросорбцию, гемосорбцию, инфузионную терапию с использованием глюкозосолевых растворов, плазмозаменителей и т. д., а также другие патогенетические и симптоматические мероприятия по показаниям.

Операцию гемосорбции производили вскоре после поступления больных в стационар, вено-венозным доступом. Объем перфузии составлял 1,5—2 объема циркулирующей крови, скорость была 150—200 мл/мин. В качестве сорбента использовали активированный уголь серии СКН.

Цитофлавин вводили по 20 мл в 400 мл 10% раствора глюкозы 2 раза в сутки; суточная доза препарата составляла 40 мл.

Проводили исследование динамики клинических данных — длительности нахождения в коматозном состоянии, искусственной вентиляции легких (ИВЛ), пребывания в ОРИТ, частоты развития вторичных легочных осложнений, летальности.

Исследование кислородного баланса — потребление кислорода (VO_2), артериовенозную разницу по кислороду ($avDO_2$), коэффициенты использования (KIO_2) и утилизации кислорода (KVO_2) проводили в 1, 3 и 5-е сутки пребывания больных в стационаре. Уровень лактата определяли в 1, 2 и 3-и сутки лечения.

Таблица 2. Изменение показателей кислородного баланса организма у больных с острыми отравлениями азалептином в зависимости от проводимого лечения ($M \pm m$)

Показатель	Группа	
	1-я (n = 34)	2-я (n = 20)
1-е сутки		
VO_2 , мл · м ⁻¹	84,5 ± 5,1	93,3 ± 6,4
KIO_2	16,5 ± 1,3	17,7 ± 1,3
$avDO_2$	38,9 ± 3,2	35,3 ± 6,4
KVO_2	21,3 ± 2,2	23,3 ± 2,1
3-и сутки		
VO_2 , мл · м ⁻¹	124,4 ± 6,2	100,1 ± 7,1**
KIO_2	23,5 ± 1,7***	19,5 ± 1,8**
$avDO_2$	42,8 ± 2,9***	33,6 ± 3,3**
KVO_2	24,2 ± 1,1***	23,5 ± 2,7**
5-е сутки		
VO_2 , мл · м ⁻¹	134,3 ± 3,9***	104,6 ± 7,5**
KIO_2	28,6 ± 1,9***	21,7 ± 2,1**
$avDO_2$	50,2 ± 2,6***	36,2 ± 3,5**
KVO_2	27,3 ± 1,5*	24,2 ± 2,4

Примечание. Достоверность различий: * — $p < 0,05$ (с исходными значениями); ** — $p < 0,05$ (показатели в группах).

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).

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

Результаты и обсуждение

Все больные с острыми отравлениями азалептином поступали в ОРИТ в крайне тяжелом состоянии. Тяжесть состояния больных при поступлении определялась не только токсическими механизмами действия азалептина, но и длительностью периода с момента отравления до начала оказания медицинской помощи (табл. 1).

Клиническая картина отравления азалептином на момент поступления определялась нарушением функции ЦНС и острой дыхательной недостаточностью, в связи с чем всем больным проводили ИВЛ (см. табл. 1). У всех обследованных наблюдалась глубокая кома со снижением у большинства сухожильных рефлексов, миозом или нормальными размерами зрачков, вялой фотореакцией, выраженной гиперсаливацией, ослаблением перистальтики кишечника.

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) являлась результатом нарушения регуляции системы дыхания вследствие развития токсико-гипоксической энцефалопатии, а также наличия аспирационно-обтурационных нарушений (гиперсаливация, бронхорея) в связи с периферическими механизмами действия токсических доз азалептина.

Результатом ОДН явилось развитие тяжелого гипоксического состояния, что подтверждает настоящее исследование. Снижение показателя VO_2 свидетельствовало о нарушении процессов утилизации кислорода на уровне тканей. Также у всех больных при поступлении

отмечали снижение и других показателей, подтверждавших наличие тяжелой гипоксии. Так, снижение КИО₂ — показателя, отражающего отношение легочной вентиляции к потреблению кислорода, — свидетельствовало о нарушениях в системе дыхания и утилизации кислорода на уровне тканей, снижение КУО₂ — о несоответствии процессов доставки кислорода к тканям и его потребления. Показатель avDO₂ также свидетельствовал о наличии тяжелой гипоксии у всех исследуемых больных.

Изменение показателей в исследуемых группах свидетельствует о более выраженной коррекции гипоксических нарушений при использовании субстратного антигипоксанта цитофлавина. В группе исследования (с включением цитофлавина) отмечали повышение показателя VO₂ на 3-и сутки лечения, что подтверждает влияние препарата на нормализацию утилизации кислорода тканями. Также с 3-х суток лечения отмечали повышение показателей КИО₂ и КУО₂ и avDO₂ (табл. 2). Выявленные изменения свидетельствуют о необходимости коррекции нарушений метаболизма, связанных с перенесенной гипоксией. В группе сравнения динамика изменений показателей гипоксии тканей существенно отставала от таковой в группе с использованием цитофлавина, где тенденцию к изменениям отмечали на 5-е сутки исследования.

О нарушении равновесия между системным обеспечением кислородом и потребностью в нем чаще всего подтверждает гиперлактатемия, поэтому концентрация лактата в крови является простым и в то же время информативным клиническим показателем адекватности тканевого кровоснабжения и оксигенации. Ее измерение проводят параллельно с анализом газов крови.

При поступлении у всех больных отмечали наличие осложнений в виде развития пневмоний. В группе с использованием цитофлавина отмечали более выраженную редукцию клинических и рентгенологических признаков пневмонии (см. табл. 1).

Результаты лечения больных с острыми тяжелыми отравлениями азалептином позволяют считать, что проведение гемосорбции положительно влияло на течение отравлений. Четкий и выраженный клинический эффект также наблюдался в группе больных с включением в интенсивную терапию цитофлавина. Этот эффект в первую очередь проявлялся в уменьшении длительности пребывания больных в коматозном состоянии и длительности лечения вторичных легочных нарушений.

Уменьшалась выраженность ОДН как за счет уменьшения явлений токсико-гипоксической энцефалопатии, так и за счет улучшения параметров легочной вентиляции.

После выхода из комы у больных с острыми тяжелыми отравлениями азалептином нередко развивались делириозные проявления в виде развития холинолитического синдрома, однако у больных, получавших цитофлавин, уменьшалась длительность психических расстройств.

Сокращение сроков лечения легочных осложнений в виде пневмоний в группе с использованием цитофлавина связано, на наш взгляд, с несколькими механизмами его действия: во-первых, с улучшением метаболизма легочной ткани и восстановлением поверхностно-активных веществ легких, которые страдают в первую очередь в условиях нарушений энергетического статуса организма и активации процессов липопероксидации, а во-вторых —

с более быстрой реабилитацией естественных детоксицирующих систем, что в свою очередь снижает метаболическую нагрузку на легочную систему. Без сомнения, вопрос влияния препаратов из группы субстратных антигипоксантов на систему дыхания заслуживает внимания и требует дальнейшего исследования.

Таким образом, для тяжелых отравлений азалептином характерно развитие коматозного состояния с подавлением рефлексов, миозом или нормальным размером зрачков, ОДН по смешанному типу (центральному и аспирационно-обтурационному), гиперсаливацией и бронхореей. Диагноз подтверждается определением дибензодиазепина в моче — проба положительна в течение 3—5 сут.

При проведении интенсивной терапии целесообразно в качестве метаболического корректора использовать препараты, которые направлены на скорейшее устранение метаболических расстройств, связанных с перенесенной и продолжающейся гипоксией, например цитофлавин либо другие аналогичные препараты из группы сукцинатсодержащих средств. Одним из ведущих механизмов поражения у больных с острыми отравлениями азалептином является развитие тяжелых метаболических расстройств, во многом определяющих течение и исход заболевания. Полученный эффект от включения в интенсивную терапию цитофлавина позволяет говорить о том, что в генезе отравления, помимо специфических механизмов действия яда, ведущим является развитие гипоксических поражений.

Интенсивная терапия при тяжелых формах острых отравлений азалептином должна включать следующий комплекс мер. Во-первых, следует использовать методы удаления яда из организма (зондовое промывание желудка, энтеросорбцию, хирургические методы детоксикации — плазмаферез или гемосорбцию). Во-вторых, необходима инфузионная терапия, направленная на увеличение объема циркулирующей крови, улучшение микроциркуляции, коррекцию водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, уменьшение проявлений экзо- и эндотоксикоза. В-третьих, следует использовать в интенсивной терапии препараты, уменьшающие глубину метаболических расстройств, связанных с развитием гипоксии. В настоящем исследовании было установлено, что использование цитофлавина как препарата, участвующего в нормализации метаболических процессов и влияющего на поврежденные звенья энергетического обмена, существенно улучшает клиническое течение химической травмы и влияет на исходы острых тяжелых отравлений азалептином.

Выводы

1. Использование цитофлавина в интенсивной терапии при острых тяжелых отравлениях азалептином, сопровождающихся острой дыхательной недостаточностью смешанного генеза и гипоксией тканей, приводит к более быстрой коррекции метаболических нарушений, связанных с развитием гипоксии тканей.

2. Включение в интенсивную терапию при тяжелых формах острых отравлений азалептином субстратного антигипоксанта цитофлавина приводит к сокращению длительности коматозного периода, уменьшению сроков пребывания больных на искусственной вентиляции легких, продолжительности лечения вторичных легочных нарушений и более быстрому купированию холинолитического делирия.

Сведения об авторах:

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

Шилов Виктор Васильевич — д-р мед. наук, проф., рук. отдела клинической токсикологии; e-mail: vshilov@inbox.ru

Отделение реанимации и интенсивной терапии № 3 (токсикология)

Андрианов Андрей Юрьевич — врач-анестезиолог.

Лоладзе Александр Тариелович — врач анестезиолог-реаниматолог.

Батоцыренов Баир Васильевич — д-р мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Афанасьев В. В., Лукьянова И. Ю.** Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике. СПб. Тактик-Студио; 2010.
2. **Ермохина Т. В., Ильяшенко К. К., Лужников Е. А., Каштанова И. С.** Особенности острых отравлений лепонексом. В кн.: Диагностика и лечение острых отравлений лекарственными препаратами психотропного действия: Сборник науч. трудов. М.; 2002. 13—15.
3. **Ермохина Т. В.** Острые отравления азалептином (диагностика, клиника, лечение): Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. М.; 2006.
4. **Ермохина Т. В., Ильяшенко К. К., Лужников Е. А.** и др. Сравнительная оценка нарушений лабораторных показателей при критических концентрациях в крови азалептина и финлепсина. Токсикол. вестн. 2004; 6: 7—13.
5. **Лужников Е. А., Ильяшенко К. К., Гольдфарб Ю. С.** и др. Клиника, диагностика и лечение острых отравлений лепонексом и финлепсином: Метод. рекомендации. М.; 2004.
6. **Соколова О. И.** Определение азалептина при судебно-химическом исследовании: Дис. ... канд. фармац. наук. Пермь; 2007.
7. **Ishii A., Mizoguchi K., Kageoka M.** et al. Nonfatal suicidal intoxication by clozapine. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997; 35 (2): 195—197.
8. **Luzhnikow E. A., Iliashenko K. K., Lisovik Z. A.** et al. Assessment of the severity of acute clozapine (azaleptine) poisonings from the position of clinical toxicometry. In: European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists. 24-th International Congress 1—4 June 2004, Strasburg. Strasburg; 2004. 95.
9. **Piccini G., Ceroni P., Marchesi C.** et al. Acute clozapine overdosage. Br. J. Psychiatry 1997; 170: 290.
10. **Ruggieri S., De Pandis M. F., Bonamartini A.** et al. Low dose of clozapine in the treatment of dopaminergic psychosis in Parkinson's disease. Clin. Neuropharmacol. 1997; 20 (3): 204—209.

Поступила 11.03.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616-008.9-07:616.154:577.175.32]-074

МЕЛАТОНИН КАК РЕГУЛЯТОР МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

И. С. Джериева, Н. И. Волкова, С. И. Рапопорт

ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Ростов-на-Дону

Значительная распространенность метаболического синдрома (МС) вызывает необходимость поиска его причин. Предполагается, что нарушение синтеза мелатонина (М) может быть одной из них. Цель работы — изучение секреции М при МС и ее влияния на основные проявления МС. Показано снижение максимальной секреции М в 4 ч утра и увеличение его дневной секреции. Выявлена корреляция дневной секреции М с окружностью талии, уровнями инсулина и липопротеинов высокой плотности (+0,28, -0,30, -0,44), а также максимальной секреции М в 4 ч утра с уровнем глюкозы и среднесуточным артериальным давлением (-0,37, -0,22). Коэффициент R между секрецией М в 4 ч утра, днем и ночью и параметрами МС был равен соответственно 0,79, 0,75 и 0,74. Внутригрупповой риск развития МС составил 2,9. Нарушение секреции мелатонина повышает риск развития МС.

К л ю ч е в ы е с л о в а: мелатонин, метаболический синдром, риск развития

MELATONIN AS A REGULATOR OF METABOLISM

I.S. Dzherieva, N.I. Volkova, S.I. Rapoport

Rostov State Medical University

High prevalence of metabolic syndrome (MS) necessitates elucidation of its causes. Disturbed melatonin synthesis is supposed to be one of them. This work was aimed at studying melatonin (M) secretion in MS and its influence on the main symptoms of MS. It was shown that melatonin production decreases at 4 a.m. and increases in the afternoon when it is correlated with waist circumference, insulin and LDLP levels (+0.28, -0.30, -0.44). M secretion in the morning correlates with blood glucose level and mean daily AP (-0.37, -0.22). Correlation of M secretion at 4 a.m., in the afternoon and at night with MS parameters was described by coefficients R equaling 0.79, 0.75 and 0.74 respectively. It is concluded that the intragroup risk of MS development is 2.9 and increases when M secretion is disturbed.

Key words: melatonin, metabolic syndrome, risk of development

Проблема становления метаболического синдрома (МС) продолжает привлекать внимание ученых, несмотря на то что в последнее время появились работы, ставящие под сомнение его существование [1]. Более того, проводятся исследования, в которых выявляются новые факторы риска развития инсулинорезистентности — кардинальной патогенетической причины всех последующих метаболических и сердечно-сосудистых событий.

Так, в 6-летнем проспективном бельгийском исследовании D. de Bacquer и соавт. [2] показано, что наблюдается ухудшение липидного профиля, сопровождающееся снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и повышением уровня триглицеридов (ТГ), а также ростом артериального давления (АД) и массы тела, у лиц, работающих в ночные смены, по сравнению с теми, кто имеет только дневной режим работы.

Кроме того, американскими учеными было показано наличие зависимости между временем, которое субъект проводит перед освещенным экраном телевизора и компьютера, и развитием абдоминального ожирения, дислипидемии и артериальной гипертензии [3].

На сегодняшний день известно, что единственным гормоном, обуславливающим синхронизацию внутренних физиологических процессов человеческого организма с внешней средой обитания, является мелатонин, вырабатываемый шишковидной железой (эпифизом) в темное время суток. Активируя свои мембранные рецепторы (M_1 и M_2), которые обнаружены в жировой ткани, артериях, и ядерные рецепторы (M_3), найденные практически во всех органах, мелатонин способен регулировать активность углеводного и жирового обмена, а также деятельность сердечно-сосудистой системы, т. е.