

ПУТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ГИПОКСИИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ

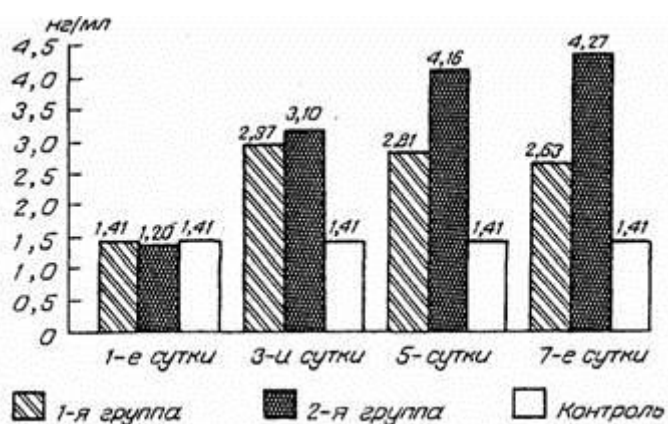
Г. А. Ливанов, В. В. Мороз, Б. В. Батоцыренов, А. Н. Лодягин, А. Ю. Андрианов, В. Г. Базарова
НИИ общей реаниматологии, Москва, Институт токсикологии Минздрава РФ, Санкт-Петербург,
СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе

Гипоксия является ведущим фактором формирования необратимых поражений при критических состояниях в ранней фазе острых отравлений нейротропными ядами. Эффективность лечения может быть существенно повышена при введении в схему лечения препаратов, способствующих восстановлению энергетического обеспечения метаболических процессов. Такой подход имеет особое значение в отношении коррекции церебральных расстройств, играющих ведущую роль в развитии фатальных нарушений жизненно важных функций организма [4, 8]. Работы, выполненные ранее, свидетельствуют о том, что восстановление метаболических процессов в организме больных в постгипоксической коме может быть достигнуто путем применения лекарственных средств группы препаратов, содержащих сукцинат [7]. Однако было высказано предположение, что отсутствие адекватного увеличения кислородного баланса организма не только станет препятствием на пути обеспечения полноценного эффекта терапии, но и может привести к обратным последствиям. В то же время в выполненных ранее исследованиях, в том числе и нами, было установлено, что перфторуглероды способны повышать кислородный баланс организма у больных в постгипоксической коме вследствие острых отравлений ядами нейротропного действия [5].

Целью настоящей работы явилось изучение клинической эффективности препаратов, содержащих сукцинат, — реамберина и цитофлавина, а также их сочетания с перфтораном, у больных в критическом состоянии вследствие острых отравлений нейротропными ядами.

Материал и методы. Исследование проводили в отделении реанимации Центра лечения острых отравлений СПбНИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе в процессе лечения 104 больных с тяжелыми формами острых отравлений нейротропными ядами. Тяжесть состояния больных определялась глубиной поражения мозга (кома II— III степени) и длительностью пребывания в критическом состоянии. Распределение больных по группам осуществлялось следующим образом: 1-ю группу составили 32 больных, в интенсивную терапию которых были включены субстратные антигипоксантами цитофлавин и реамберин; группу сравнения (2-ю) — 28 пациентов, которым проводилась традиционная интенсивная терапия, группу исследования (3-ю) — 24 наиболее тяжелых больных, длительность пребывания в коме до оказания медицинской помощи у которых составляла более 20 ч, в процессе лечения были применены перфторан и цитофлавин; 4-ю группу — 20 аналогичных по тяжести пациентов, получавших традиционную интенсивную терапию и являвшихся группой сравнения для пациентов 3-й группы.

Рандомизация исследования осуществлялась путем случайного включения пациентов в 1—2-ю или 3—4-ю группы. Сопоставимость групп исследования обеспечивалась: 1) исключением из групп пациентов, имеющих тяжелую соматическую патологию (хронические заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, злокачественные новообразования); 2) отсутствием достоверных различий между группами по возрасту (в группу не включали пациентов моложе 18 и старше 60 лет); 3) в группу исследования не включали больных артериальной гипотонией, рефрактерных к терапии адреномиметиками.



Динамика накопления титров NR_2 -аутоантител при терапии цитофлавином (1-я группа), без его включения (2-я) на фоне контрольных значений ($M \pm m$).

Больным 1-й группы инфузию реамберина проводили в объеме 400 мл 1,5% раствора 2 раза в сутки, цитофлавин вводили в объеме 10 мл на 400 мл 5—10% раствора глюкозы. У лиц 3-й группы перфторан

вводили 1 раз при поступлении больных в стационар в объеме 400 мл внутривенно капельно. После инфузии перфторана проводили инфузию цитофлавина внутривенно капельно в объеме 10 мл на 400 мл 5—1.0% раствора глюкозы. Начиная со 2-х суток исследования в интенсивной терапии использовали инфузию цитофлавина в объеме 10 мл на 400 мл 5—10% раствора глюкозы 2 раза в сутки в течение 5 сут. Кислородный баланс и кислотно-основное состояние (КОС) исследовали на момент поступления, через 1 ч после инфузии перфторана и цитофлавина, на 2-е и 3-й сутки нахождения больных в стационаре. Определяли парциальное напряжение O₂ (pO₂) и CO₂ (pCO₂) в выдыхаемом воздухе, артериальной и смешанной венозной крови, pH артериальной и смешанной венозной крови. Расчетные параметры газообмена системы транспорта кислорода и КОС получали, используя формулы, приведенные в монографии Г. А. Рябова [10]. Уровень лактата и пирувата определяли на 1, 2 и 3-й сутки. Спонтанную биоэлектрическую активность регистрировали по стандартной методике в 8 униполярных отведениях с объединенным референтным электродом на мочках ушей. Оценивали среднюю амплитуду и спектральный состав ЭЭГ в каждом отведении. При быстром Фурье-преобразовании (FFT) выделяли 4 диапазона частот: δ — 0—4 Гц, θ — 4—8 Гц, α — 8—12 Гц и β — 12—25 Гц. Для оценки реактивности мозга использовали внешнюю болевую стимуляцию и ритмическую фотостимуляцию (вспышки света различной частоты интенсивностью 1,2 кДж). ЭЭГ регистрировали на электроэнцефалографе "Bioscript BST-2000" (Германия).

Уровень аутоантител к NMDA-подтипам глутаматных рецепторов определяли на 1, 3, 5 и 7-е сутки интенсивной терапии. Иммуноферментный анализ образцов сывороток проводили модифицированным методом ELISA с помощью СI-теста [1]. В эритроцитах пациентов определяли показатели системы глутатиона и процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ): концентрации восстановленного глутатиона (ВГ) [3, 13], сульфгидрильных групп (SH) белков [11], малонового диальдегида (МДА) [15], глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [4], глутатионредуктазы [12], глутатионпероксидазы (ГП) [2] и каталазы [6].

Уровень эндогенной интоксикации оценивали путем определения содержания веществ низкой и средней молекулярной массы и концентрации олигопептидов в артериальной, смешанной венозной крови и моче [9]. Уровень α_2 -макроглобули-на определяли на 1-е и 3-и сутки исследования. Вычисляли среднее значение показателя, среднеквадратическое отклонение, ошибку среднего. Достоверность оценивали по χ^2 -критерию Стьюдента. Различия считались достоверными, если p составлял 95% и более ($p < 0,05—0,01$). Результаты исследований и их обсуждение. При включении в интенсивную терапию цитофлавина и реамберина отмечали уменьшение времени пребывания больных в коматозном состоянии, проведения ИВЛ. Более быстрое восстановление регулирующей функции головного мозга не могло не сказаться и на результатах лечения данной категории больных. Время пребывания в реанимационном отделении у больных 1-й группы составило 53,4 ± 4,3 ч, тогда как во 2-й группе период пребывания в критическом состоянии составил 69,1 ± 3,6 ч, т. е. выход из угрожающего для жизни больного состояния был более коротким. Данные клинического течения согласовались с исследуемыми показателями. При поступлении в обеих исследуемых группах титры NR₂-аутоантител достоверно не отличались от показателей группы здоровых добровольцев и их величины составили 1,42 ± 0,35 нг/мл в 1-й группе пациентов, и 1,39 ± 0,32 нг/мл во 2-й группе. Контрольные значения исследуемых титров NR₂-аутоантител в группе здоровых добровольцев составили 1,41 ± 0,33 нг/мл (см. рисунок).

Таблица 1

Показатели тканевого компонента транспорта кислорода и кислородного баланса организма у больных с острыми тяжелыми отравлениями нейротропными ядами при терапии реамберинем и цитофлавином (1-я группа) и в группе сравнения (2-я) (M ± m)

Показатель	Норма	Сутки		
		до инфузии	после инфузии (через 12 ч)	2-е
avDO ₂ (1-я группа)	52,9 ± 3,5	34,5 ± 1,17*	48,99 ± 1,6#^	50,11 ± 1,48#^
avDO ₂ ; (2-я)		47,35 ± 3,4	39,02 ± 2,6*#^	41,14 ± 3,52*^
VO ₂ , мл м ⁻¹ (1-я)	148,8 ± 15,8	104,32 ± 8,57*	131,38 ± 6,7#^	138,6 ± 5,9#^
VO ₂ , мл м ⁻¹ (2-я)		125,76 ± 6,15	98,9 ± 4,83#^	94,75 ± 4,98#^
KИО ₂ (1-я)	37,8 ± 0,4	20,2 ± 1,04*	23,81 ± 1,24#^	26,22 ± 1,1#^
KИО ₂ (2-я)		22,63 ± 1,08*	17,42 ± 0,64*^	17,34 ± 0,96*^
KУО ₂ (1-я)	28,0 ± 2,1	18,72 ± 0,61*	28,37 ± 0,87#^	29,12 ± 0,83#^
KУО ₂ , (2-я)		26,34 ± 2,2	23,29 ± 1,56	25,47 ± 2,03^

Примечание. * — $p < 0,05$ от нормы; # — $p < 0,05$ от исходных значений; ^ — $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами. КИО₂, коэффициент использования кислорода, КУО₂ — коэффициент утилизации кислорода.

Положительная динамика с достоверным снижением титров NR₂-аутоантител в 1-й группе к 5-м и 7-м суткам в сравнении со 2-й группой наглядно видна на представленном рисунке. Она соответствовала снижению проявлений тканевой гипоксии и степени выраженности эндотоксикоза.

Таблица 2

Показатели антиоксидантной и ангирадикальной активности, ПОЛ при острых тяжелых отравлениях веществами нейротропного действия в группе с терапией реамберином и цитофлавином (1-я группа) и группе сравнения (2-я) ($M \pm m$)

Показатель	Время исследования	Контроль (n=10)	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 28)
ВГ, ммоль на 1 г Hb	При поступлении	2,982 ± 0,123	0,686 ± 0,12*	0,704 ± 0,126*
	Через 12 ч		1,14 ± 0,131*#	0,767 ± 0,141*
SH, ммоль на 1 г Hb	При поступлении	9,74 ± 1,49	3,24 ± 1,49*	3,52 ± 0,58*
	Через 12 ч		4,21 ± 0,67*	3,24 ± 0,79*
МДА, нмоль на 1 г Hb	При поступлении	16,09 ± 1,2626	55,92 ± 3,71*	56,72 ± 4,31*
	Через 12 ч		43,02 ± 4,56*#	70,65 ± 4,54*
ГП, ммоль на 1 г Hb	При поступлении	3,298 ± 0,751	2,203 ± 0,217*	2,313 ± 0,271*
	Через 12 ч		2,798 ± 0,228	2,256 ± 0,198*
Каталаза, мкмоль на 1 г Hb	При поступлении	35,44 ± 1,41	25,66 ± 2,06*	25,76 ± 2,37*
	Через 12 ч		29,77 ± 2,63*#	24,34 ± 2,18*

Примечание. * — достоверность отличия ($p < 0,05$) по сравнению с показателями нормы, # - достоверность отличия ($p < 0,05$) по сравнению с показателями 1-й и 2-й групп.

При ЭЭГ-исследовании на 3—5-е сутки у пациентов 1-й группы регистрировалась α -активность, которая практически отсутствовала в исходном состоянии. Уровень межполушарной асимметрии снижался до 25%, что косвенно отражало тенденцию к восстановлению интегративной работы полушарий и, следовательно, соответствовало уменьшению глубины угнетения ЦНС. Внешняя болевая стимуляция и одиночные вспышки света у половины пациентов вызывали отчетливую реакцию перестройки ЭЭГ. При ритмической фотостимуляции пациента реакция усвоения формировалась в ответ на низкую частоту следования стимулов в диапазоне от 2 до 6 Гц. Что объективно свидетельствует о более полном восстановлении функций ЦНС при применении антигипоксантов, содержащих сукцинат.

Известно, что в условиях гипоксии нарушение гомеостаза клетки приводит к ухудшению утилизации кислорода [8, 10]. Наиболее четко эффекты препарата проявились на уровне тканевого компонента транспорта кислорода и кислородного баланса организма. Отмечали увеличение коэффициента утилизации кислорода, потребления и коэффициента использования кислорода. Данные изменения свидетельствуют о том, что цитофлавин и реамберин не только оказывают энергостабилизирующее действие на уровне ткани, но и улучшают утилизацию кислорода в условиях тканевой гипоксии (табл. 1). Одним из факторов нарушения гомеостаза при патологических состояниях является активация ПОЛ и нарушение состояния системы глутатиона как ведущей составляющей системы антирадикальной и антиперекисной защиты. Отмечены антиоксидантные эффекты действия препаратов цитофлавина и реамберины, заключающиеся в снижении интенсивности протекания процессов ПОЛ, повышении содержания восстановленного глутатиона, восстановлении таолдисульфидного статуса клетки и повышение активности антиоксидантных ферментов (каталазы и ГП). Вызванные изменения являлись результатом нормализации функционирования клеточных мембран, повышения адаптации организма к экстремальному воздействию гипоксии и еще одним фактором снижения проявлений эндогенной интоксикации при применении цитофлавина и реамберины (табл. 2).

Однако, данные литературы [7, 8, 10] и анализ группы умерших больных, в интенсивную терапию которых был включен цитофлавин, позволяют сделать вывод о неэффективности этих препаратов в условиях резко сниженной доставки кислорода к тканям, которая у умерших больных была обусловлена неэффективностью кислородотранспортных систем даже на фоне проводимой ИВЛ с подачей 100% кислорода и кардиотонической поддержкой. В связи с этим решено сочетать использование метаболического антигипоксанта, содержащего сукцинат, — цитофлавина — с препаратом с кислородотранс-портной функцией перфтораном.

Группу исследования (3-ю) сочетанного применения перфторана и цитофлавина составили наиболее тяжелые больные, тяжесть состояния которых была обусловлена длительностью пребывания в гипоксическом состоянии, а также отсутствием положительного эффекта в течение часа от ИВЛ со 100% содержанием кислорода в дыхательной смеси и инфузионной терапии. Группу сравнения (4-ю) составили аналогичные по тяжести состояния больные, получающие традиционную интенсивную терапию.

Изменения показателей транспорта кислорода и кислородного баланса организма у больных с острыми тяжелыми отравлениями нейротропными ядами в 3-й и 4-й группах (M ± m)

Показатель	Норма	Сутки исследования		
		до инфузии	после инфузии	2-е
$p\text{aO}_2/\text{FiO}_2$ (3-я)	440,1 ± 5,1	308,3 ± 29,8**	376,1 ± 27,1***#^	369,8 ± 26,6***#^
$p\text{aO}_2/\text{FiO}_2$, (4-я)	440,1 ± 5,1	315,8 ± 18**		292,8 ± 17,4***^
DO_2 , мл·м ⁻¹ (3-я)	530,3 ± 12,9	417,5 ± 53,7	554,5 ± 59,5	466,1 ± 73,1*^
DO_2 , мл·м ⁻¹ (4-я)	530,3 ± 12,9	501,7 ± 89,7*		493,2 ± 96,7***^
VO_2 , мл·м ⁻¹ (3-я)	148,8 ± 15,8	81,3 ± 5,8**	115,5 ± 6,4***#^	110,2 ± 9#^
VO_2 , мл·м ⁻¹ (4-я)	148,8 ± 15,8	76,8 ± 4,8**		85,5 ± 10***^
КИO_2 , (3-я)	37,8 ± 0,4	12,7 ± 0,8**	17,6 ± 0,9***#^	18,3 ± 1,7***#^
КИO_2 , (4-я)	37; 8 ± 0,4	12,8 ± 1,1**		13,8 ± 1,8***^
avDO_2 , (3-я)	52,9 ± 3,5	35,7 ± 5,3**	47,4 ± 6,5***#^	45,1 ± 4,3***#^
avDO_2 , (4-я)	52,9 ± 3,5	29,1 ± 3,6**		26,9 ± 4,2***^
KVO_2 , (3-я)	28,0 ± 2,1	21,1 ± 2,4**	24,8 ± 2,6^	27,8 ± 2,7***#^
KVO_2 , (4-я)	28,0 ± 2,1	18,7 ± 1,9**		18,6 ± 2,9***#^

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 1-й и 2-й группами; ^^ — $p < 0,01$ между 1-й и 2-й группами.

В целом у больных 3-й и 4-й групп тяжесть состояния до оказания медицинской помощи с момента поступления была обусловлена токсическими и гипоксическими повреждениями головного мозга, осложненными развитием отека-набухания головного мозга. Длительность пребывания и критическом состоянии составила в группе исследования (3-я) 26,5 ± 4,2 ч, в группе сравнения (4-я) 23,9 ± 5,2 ч.

Наиболее отчетливые и достоверные изменения отмечали через 1 ч после инфузии перфторана и цитофлавина. Повышение $p\text{O}_2$ в артериальной крови и улучшение перфузии тканей благодаря свойствам перфторана являлись вещущими факторами-ми увеличения доставки кислорода, которое на фоне действия цитофлавина позволяло максимально быстро и эффективно скорректировать явления тканевой гипоксии. Важно и то, что терапия на основе данных препаратов позволяла реально снизить явления энергодефицита, что имеет важнейшее значение у пациентов, находящихся в критическом состоянии.

После инфузии перфторана и цитофлавина отмечено повышение потребления кислорода, артериовенозной разницы по кислороду, коэффициентов использования и утилизации кислорода (табл. 3). Снижение уровня лактата и пирувата свидетельствовало об уменьшении проявлений тканевой гипоксии. На 2-е сутки в 3-й группе отмечали снижение уровня лактата с 4,3 ± 0,77 до 2,84 ± 0,57 ммоль/л, тогда как в 4-й группе уровень лактата 3,95 ± 0,47 ммоль/л в начале лечения имел тенденцию к дальнейшему росту и на 2-е сутки составлял 4,52 ± 0,68 ммоль/л, что объективно свидетельствовало о прогрессировании метаболических нарушений у больных 4-й группы. На 3-и сутки в 3-й группе продолжала сохраняться тенденция к снижению уровня лактата и его значения составили 2,2 ± 0,47 ммоль/л (показатели у здоровых доноров 1,18 ± 0,25 ммоль/л), тогда как в 4-й группе сохранялся повышенный уровень лактата и на 3-и сутки составил 4,12 ± 0,45 ммоль/л. В проведенных ранее исследованиях [5] было установлено, что перфторан, со крайней мере в течение часа после введения, не вызывает повышения потребления кислорода и коэффициента его использования у больных с острыми отравлениями. Факт повышения показателей кислородного баланса организма после введения перфторана при условии его использования на фоне препаратов сукцината в данной работе установлен впервые.

Сочетанное использование корректоров доставки кислорода и средств, способствующих восстановлению функции дыхательной цепи, позволяет максимально сократить период постгипоксического восстановления функции клетки и снизить явления гипоксии тканей, что в большей степени сказывается на дальнейшем течении и исходе химической травмы, в ранние сроки скорректировать отклонения клеточного метаболизма.

Благодаря максимально быстрой и эффективной коррекции гипоксических поражений совместное использование перфторана и цитофлавина позволяет нарушить цепь патологических событий при острых тяжелых отравлениях веществами нейротропного действия, связанных с глубоким угнетением и нарушением метаболизма ЦНС, усугублением гипоксии, которая приводит к прогрессированию нарушений тканевого метаболизма, КОС, снижению активности систем антиоксидантной и антирадикальной защиты и активации ПОЛ.

При сочетании применении перфторана и цитофлавина отмечено снижение факторов вторичной аутоагрессии, преимущественно в эритроцитарном секторе, концентрации олигопептидов в крови, преимущественно в артериальной, при сохраняющейся высокой антипротеолитической активности,

характеризующейся повышенным содержанием α_2 -макроглобулина и тенденцией к нарастанию концентрации олигопептидов в моче, что позволяет предположить, что использование перфторана и цитофлавина в ранние сроки отравлений с дальнейшим применением цитофлавина в интенсивной терапии позволяет сохранить антипротеолитический потенциал, тем самым предотвращая прогрессирование энлотоксикоза. На 3-и сутки в 1-й группе отмечали сохранение повышенной концентрации α_2 -макроглобулина до $4,27 \pm 0,43$ г/л без отличий от исходного состояния на фоне снижения концентрации олигопептидов, во 2-й группе отмечали снижение концентрации α_2 -макроглобулинов и на относительно значений в 1-е сутки до $1,65 \pm 0,85$ г/л на фоне увеличения концентрации олигопептидов.

ВЫВОДЫ

1. Проведенные исследования показали, что значительной части больным с острыми отравлениями, осложненными постгипоксической комой, фармакотерапия, направленная на коррекцию транспорта кислорода и восстановление энергетического и обменного баланса, позволяет сохранить жизнь, даже в случаях, лечение которых традиционными методами, как правило, заканчивается летальным исходом.

2. Препаратами выбора для коррекции нарушений энергетического и обменного баланса вследствие гипоксии при преимущественном поражении головного мозга являются субстратные антигипоксанты, содержащие сукцинат (реамберин, цитофлавин).

3. Препаратами выбора при неэффективности восстановления кислородного транспорта не портных систем методами традиционной интенсивной терапии является сочетанное использование корректора доставки кислорода перфторана и субстратных антигипоксантов, содержащих сукцинат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базарова В. Г., Гранстрем О. К., Дамбинова С. А. // *Био-мед. химия*, — 2002. — № 4. — С. 381—387.
2. Гаврилова А. Р., Хмара Н. Ф. // *Лаб. дело*. — 1986. — № 12.-С. 21-24.
3. Глушков С. И. *Сравнительная оценка состояния системы глутатиона в различных органах и тканях при острых пероральных отравлениях дихлорэтаном: Автореф. дис, канд. мед. наук.* — СПб, 1998.
4. Ивницкий Ю. Ю. *Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма*, — СПб, 1998.
5. Калмансон М. Л. *Гипоксия и ее коррекция у больных с острыми отравлениями ядами нейротропного действия: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* — СПб, 2001.
6. Корольюк М. А. // *Лаб. дело*. - 1988. - № 1. - С. 16-19.
7. Ливанов Г. А., Куценко С. А., Глушков С. И. и др. // *Исаков В. А., Сологуб Т. В., Коваленко А. Л., Романцов М. Г. Реамберин в терапии критических состояний: Руководство для врачей.* - 3-е изд. - СПб, 2001. - С. 87-126.
8. Лукьянова Л.Д. // *Перфторорганические соединения в биологии и медицине / Под ред. Г. Р. Иваницкого, В. В. Мороза.* — Пушкино, 2001. — С. 56—70.
9. Малахова М. Я. *Метод регистрации эндогенной интоксикации: Метод, рекомендации.* — СПб, 1995.
10. Рябов Г. А. *Гипоксия критических состояний.* — М., 1988.
11. Bellomo G., Thor H., Orrenius S. // *Meth. Enzymol.* - 1990- Vo1. 186. -P.627-635.
12. Calsberg I., Mannervik B. // *Ibid.* - 1985. - Vo1. 113. -P. 484-490.
13. Ellman G.L. // *Arch. Biochem. Biophys.* - 1959. - Vo1. 82N 1. - P. 70-77.
14. Kornberg A., Horecker B.L., Smyrniot P.Z. // *Meth. Enzymol.* - 1955, -Vo1, - P. 323-327.
15. Uchiyama M., Michara M. // *Analyt. Biochem.* — - 1978. —Vo1. 86, N 1. - P. 271-278.