

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЦИЗОЛА ПРИ ТОКСИКОГИПОКСИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

ACIZOL CLINICAL EFFICIENCY IN TOXIC HYPOXIC ENCEPHALOPATHY

Н.Ф. Леженина*, Е.А. Лужников
N.F. Lezhenina*, Ye.A. Luzhnikov

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования Росздрава, Москва
Russian Medical Academy for Post-Graduate Education, Moscow, Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: монооксид углерода, энцефалопатия, Ацизол

KEY WORDS: carbon monoxide, encephalopathy, Acizol

РЕЗЮМЕ: Исследование лечебного эффекта препарата Ацизол проводилось на 116 больных с отравлениями монооксидом углерода в возрасте от 15 до 75 лет. Анализ результатов исследования показал, что включение в комплекс лечебных мероприятий больных с отравлениями монооксидом углерода Ацизола способствует снижению продолжительности неврологических осложнений и более благоприятному течению токсикогипоксической энцефалопатии.

ABSTRACT: Study of therapeutic effect of the drug Acizol performed on 116 patients with carbon monoxide poisoning at the age of 15 to 75 years. Analysis of the results of the study showed that the inclusion complex of therapeutic measures Acizol in patients with carbon monoxide poisoning helps reduce the duration of neurological complications and more favorable current toxic hypoxic encephalopathy.

ВВЕДЕНИЕ

Монооксид углерода (СО) является наиболее частой причиной острых отравлений во всем мире (Proskop, Chichkova, 2007). Токсические свойства обусловлены тем, что сродство гемоглобина к СО в 210 раз выше, чем к кислороду. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о повреждении мозговых структур и миокарда при длительной экспозиции монооксида углерода и уровнях карбоксигемоглобинемии, превышающих 20%. Наряду с этим появились сообщения о прямом

токсическом воздействии СО на миокард и структуры мозга (Plano, Raffin, 1990).

Известно, что наибольший эффект лечения и профилактики поражения мозга при отравлениях монооксидом углерода достигается при скорейшем его удалении и восстановлении сознания (Mulhausen et al., 1968).

Применение методов реанимации и кислородотерапии на догоспитальном этапе способствует выживанию пострадавших, но не обеспечивает выздоровление, так как не устраняет депрессию аэробного метаболизма, вызываемую данным токсикантом. Эффект блокады монооксидом углерода гем-гем взаимодействия в молекуле гемоглобина (эффект Холдейна) нарушает кислородный транспорт в течение всего токсикогенного периода, длительность которого при использовании нормабарического кислорода сокращается только в 2–3 раза по сравнению с таковым при дыхании воздухом (Аксельрод А.Ю. и др., 1986).

Признанным способом лечения отравлений СО является раннее применение гипероксигенотерапии (ГБО) (Епифанова, 1999; Лужников и др., 2001), но метод требует использования дорогостоящего оборудования, что ограничивает его распространение. Не решенным остается вопрос о дозировании гипербарического кислорода.

В связи с вышеизложенным несомненно актуальность поиска новых методов более раннего эффективного лечения отравлений монооксидом углерода, максимально приближенных к очагу поражения данным токсикантом.

В настоящее время в качестве антидота при отравлениях монооксидом углерода в экспериментальных и клинических исследованиях изучают препарат Ацизол (бис-(1-винилимидазол)цинкди-

* Адрес для переписки: Леженина Наталья Федоровна; 125161, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, корп. 14; ГОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования Росздрава, Кафедра клинической токсикологии.

ацетат), разработанный в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского.

По результатам экспериментальных работ, проведенных в НИИ Токсикологии (Санкт-Петербург), было показано, что лечебные свойства Ацизола при отравлениях СО обусловлены способностью препарата модифицировать неэлектролитным путем взаимодействие протогемных комплексов в молекуле гемоглобина, что облегчает присоединение кислорода и ускоряет распад карбоксигемоглобина.

В отделении лечения острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского проведена вторая фаза клинических испытаний по оценке антидотных и лечебных свойств препарата «Ацизол, раствор для внутримышечного введения 6%» производства ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА» (Москва) у 20 больных с отравлениями монооксидом углерода. В данном исследовании было установлено, что использование Ацизола в токсикогенной стадии отравлений СО позволяет в течение одного часа в 2 раза снижать исходную концентрацию карбоксигемоглобина в крови, что указывает на уменьшение его периода полураспада по сравнению с вдыханием обычного воздуха в 5,3 раза. По результатам исследования продемонстрировано положительное влияние Ацизола на ряд параметров гомеостаза, в частности на содержание в крови гемоглобина, лимфоцитов, среднемолекулярных олигопептидов, мочевины, креатинина, активности трансаминаз. Была отмечена его хорошая переносимость при использовании в течение 10 дней без осложнений и побочных реакций.

На фоне введения указанного препарата снизились летальность и продолжительность лечения данного контингента больных в основном за счет уменьшения длительности воспалительных процессов в легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили данные 116 больных с отравлениями монооксидом углерода в возрасте от 15 до 75 лет, поступивших на лечение в отделение токсикореанимации НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в 2005—2006 гг. Для изучения лечебного эффекта препарата были выделены две группы, сопоставимые по полу и возрасту: контрольная (33 пациента) и исследуемая (52 пациента). В свою очередь, указанные группы разделяли на две подгруппы по степени угнетения сознания, оцениваемой по Шкале комы Глазго (ШКГ): сопор (9—11 баллов) и кома (3—8 баллов). В исследуемой группе наряду с традиционным лечением, начиная от момента поступления, в течение 7—10 дней по 3 раза в сутки внутримышечно вводили по 1,0 мл 6% раствора Ацизола.

Для оценки лечебного эффекта препарата в токсикогенной стадии использовали скорость сни-

жения уровня карбоксигемоглобина. Параллельно проводили исследование психоневрологического статуса в баллах Шкалы комы Глазго.

Для выявления динамики восстановления мозговых функций использовали Шкалу Торонто (Канадская неврологическая шкала) (Battista et al., 1990), которая позволяла учитывать различия в восстановлении речевых функций, адекватности и мышечного тонуса и могла быть использована для ретроспективной оценки.

Из параметров гомеостаза были рассмотрены показатели гемограммы периферической крови с расчетом гематологических индексов интоксикации (лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и лимфоцитарного индекса (ЛИ)) и уровни продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы (ПОЛ/АОС). Показатели системной гемодинамики рассматривали также в исследуемой группе.

Мониторинг уровня карбоксигемоглобина проводили исходно через час и 7 ч от момента поступления больных в стационар.

Динамику клинико-лабораторных данных исследовали исходно и на 1-, 3- и 10-е сутки наблюдения в стационаре.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее информативными маркерами клинической эффективности Ацизола для лечения и профилактики поражения мозговых структур в токсикогенной фазе отравления СО явились длительность комы и редукция психоневрологических расстройств.

Было установлено, что у пациентов обеих групп, поступивших в сопорозном состоянии, уровень сознания в баллах ШКГ на этапах исследования не имел достоверно значимых различий, хотя у лиц исследуемой группы на 3-и сутки он был выше на 14%, чем в группе сравнения.

У больных, поступивших в коматозном состоянии в баллах ШКГ и получавших Ацизол, к 3-м суткам сознание восстанавливалось быстрее и его уровень в среднем на 22% был достоверно выше, чем в контрольной группе.

Детальный анализ динамики восстановления мозговых функций к 1-м суткам исследования позволил выявить у больных в контрольной группе весь спектр психоневрологических нарушений. В 45% случаев при исходном угнетении сознания до сопора и комы отмечали отсутствие их редукции. Еще в 43% наблюдений по мере восстановления сознания обнаруживались когнитивные нарушения от дезориентированности с формальным контактом до умеренной астении. Только 12% пациентов восстановили ясное сознание.

В исследуемой группе в указанные сроки сохранялись неврологические проявления с частотой 46%, сходной с таковыми в контрольной группе. Среди неврологических расстройств отметили

тенденцию к редукции комы и сопора с восстановлением сознания до уровня сомноленции. У преобладающей части больных, получавших Ацизол, в 46% случаев наблюдали переход сопора и оглушения в ясное сознание.

К 3-м суткам в контрольной группе состояние сопора и комы сохранялось в 35% случаев. Редукция оглушения выявила расстройства когнитивных функций у 13% больных. Более половины пациентов восстановили ясное сознание, тестирование которых выявляло снижение памяти и работоспособности.

В исследуемой группе к 3-м суткам задержанное восстановление из комы и сопора отмечали достоверно в 2,9 раза реже, что свидетельствовало о более благоприятном течении энцефалопатии. Динамика восстановления ясного сознания по частоте в указанный период не отличалась от контрольной группы, но при тестировании больных утомляемость и снижение работоспособности не сопровождалось ухудшением памяти и интеллекта.

К 10-м суткам более быстрая редукция неврологических нарушений в исследуемой группе сохранялась, в контрольной — в 25% случаев. К 10-м суткам в контрольной группе скончалось 5 пациентов, 17 были выписаны, среди прочих оставшихся в стационаре в 2 случаях имел место апалитический синдром. В исследуемой группе в эти сроки зарегистрировано 2 смертельных исхода, выписано 24 пациента. Следует отметить сопутствующее осложнение — пневмонию, которая была диагностирована рентгенологически на 1—3-и сутки от момента госпитализации пострадавших, у 5 (14,7%) пациентов контрольной и 7 (20%) пациентов исследуемой группы.

Отмечали наличия более тяжелых неврологических нарушений к 10-м суткам у больных контрольной группы, по сравнению с исследуемой группой. Следует отметить, что в половине случаев пациенты обеих групп в связи с развитием острой дыхательной недостаточности были переведены на искусственную вентиляцию легких, однако ее продолжительность у лиц контрольной группы составила $78,6 \pm 8,4$ ч, а в исследуемой $61,3 \pm 12,6$ ч.

Анализ гематологических индексов на 1-е сутки показал, что при традиционном лечении происходит увеличение ЛИИ в 2,7 раза, свидетельствующее о высокой активности процессов эндотоксикоза, на фоне 2-кратного снижения ЛИ, отражающего преобладание процессов альтерации, при достоверном падении лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса (ИЛГ) в 3,4 раза, указывающем на присоединение инфекционного компонента, резком повышении индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ) в 3,6 раза, демонстрирующем активацию воспаления за счет фагоцитоза с одновременным истощением функциональной активности макрофагальной системы, отраженной в снижении индекса соотношения

нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ) в 1,5 раза. Наблюдаемое снижение индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ) и индекса соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ) в 2,2 и 2 раза соответственно могло косвенно свидетельствовать о преобладании гиперчувствительности замедленного типа преимущественно реализуемой при активации эфферентного звена иммунитета. В 1-й исследуемой группе указанные показатели изменялись в целом более благоприятно, что проявлялось в незначительном увеличении числа лейкоцитов в крови без существенного сдвига в сторону незрелых форм, при отсутствии эозинофилии. Процессы эндотоксикоза были менее выражены: ЛИИ повышался в 1,7 раза, и, хотя процессы альтерации были значительно выражены в виде снижения ЛИ в 1,7 раза, воспалительная реакция была менее агрессивна: индекс сдвига лейкоцитов повышался только в 1,7 раза, ИЛГ не изменялся на фоне меньшего в 2 раза прироста ИСНЛ, что свидетельствовало о менее выраженных воспалительных сдвигах. Указанные изменения сопровождалось в 1,3 раза меньшим увеличением ИСЛМ, что свидетельствовало о сохраненной функциональной активности макрофагальной системы, ИСЛЭ существенно не изменялся в связи с отсутствием реакций гиперчувствительности гуморального типа.

Содержание в крови диеновых конъюгатов в контрольной группе больных при первых трех определениях было увеличено в 2,8 раза, а на 10-е сутки в 3 раза. У больных исследуемой группы в момент госпитализации уровень в крови диеновых конъюгатов был выше нормы в 3,2 раза, в последующих исследованиях было обнаружено его снижение и к 10-м суткам оно превышало норму лишь в 2,2 раза.

Уровень в крови α -токоферола был выше нормы в обеих группах больных. Это повышение в большей степени было выражено у лиц контрольной группы, вероятно, за счет более высоких у них значений диеновых конъюгатов.

Содержание в крови церулоплазмينا у всех пострадавших было ниже нормы.

Применение Ацизола способствовало сокращению пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии для поступивших в коме в 1,9 раза по сравнению с традиционным лечением и составило $6,3 \pm 1,0$ день, а лиц, получавших Ацизол, — $4,9 \pm 0,8$ дня ($p > 0,5$). А длительность лечения больных контрольной и исследуемой подгрупп, поступивших в коме, — $14,3 \pm 1,7$ дня и $11,9 \pm 1,3$ дня ($p > 0,5$) соответственно (за исключением больных с апалитическим синдромом). Общая летальность пациентов контрольной группы составила 10,1%, исследуемой — 3,5%. Инвалидизация больных в контрольной группе составила 3,4%, в исследуемой группе все пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии.

У больных исследуемой группы ударный объем сердца обнаруживал достоверно значимое снижение, как до начала лечения, так и на фоне его проведения, что было обусловлено редуцией венозного возврата крови, однако производительность сердца оставалась высокой, что было обусловлено тахикардией. Минутный объем сердца на 5- и 10-е сутки достоверно значимо не отличался от нормы.

Общее периферическое сопротивление сосудов было достоверно снижено в момент госпитализации и через сутки, в остальных случаях восстанавливалось, хотя обнаруживало тенденцию к снижению. Таким образом, у больных с острым отравлением монооксидом углерода до лечения был обнаружен гиперкинетический тип кровообращения, на фоне введения Ацизола отмечена редуциция неспецифической сердечно-сосудистой реакции на реакции за счет нормализации минутного объема крови и восстановления сосудистого компонента.

ВЫВОДЫ

Включение в комплекс лечебных мероприятий больных с отравлениями монооксидом углерода Ацизола способствует снижению продолжительности неврологических осложнений и более благоприятному течению токсикогипоксической энцефалопатии за счет ускорения элиминации СО, коррекции неспецифических изменений клеточного состава крови, стабилизации системы ПОЛ/АОС и устранения компенсаторных реакций со стороны системы кровообращения. Полученные данные подтверждают необходимость дальнейшего изучения лечебных свойств Ацизола при от-

равлениях СО, осложненных токсикогипоксической энцефалопатией, в частности, в связи с обнаруженным дозозависимым действием препарата, нуждается в уточнении вопрос о длительности его применения.

ЛИТЕРАТУРА

Епифанова Н.М. Саногенетические механизмы гипербарической оксигенации при острых экзогенных интоксикациях // Гипербарич. физиол. и мед. 1999. № 4. С. 31—32.

Лужников Е.А., Остапенко Ю.Н., Суходолова Г.Н. Неотложные состояния при острых отравлениях: диагностика, клиника, лечение. М.: Медпрактика, 2001. 220 с.

Аксельрод А.Ю., Ашурова Л.Д., Бажанов Н.Н. и др. Руководство по гипербарической оксигенации (теория и практика клинического применения) / Под ред. С.Н. Ефуня. М.: Медицина, 1986. 416 с.

Battista R.N., Wolfson C.M., Cote R., Adam J. Quantitative scales for measuring neurological deficit in cerebrovascular diseases // Epidemiol Prev. 1990, 12(43):28—31.

Iano A.L., Raffin T.A. Management of carbon monoxide poisoning // Chest. 1990, 97(1): 165—169.

Mulhausen R.O., Astrup P., Millemgaard K. Oxygen affinity and acid-base status of human blood during exposure to hypoxia and carbon monoxide // Scand J Clin Lab Invest Suppl. 1968, 103:9—15.

Prockop L.D., Chichkova R.I. Carbon monoxide intoxication: an updated review // J Neurol Sci. 2007, 262(1—2):122—130.