

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ КОГНИТИВНО-МНЕСТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТОКСИКОГИПОКСИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА.

Нарзикулов Р.А.¹, Лодягин Г.А.², Меренкова Е.Н.², Батоцыренов Ч.Б.¹,

Ихаев Х.С.¹, Шикалова И.А.¹, Макаровская Н.П.¹

*¹Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»,
Российская Федерация, 192242, Санкт-Петербург*

*²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава
России, Российская Федерация, 197341, Санкт-Петербург*

Резюме. В современной клинической практике особое внимание уделяется поиску эффективных терапевтических стратегий для пациентов с тяжелыми формами острых отравлений. Проведенное исследование посвящено анализу восстановления когнитивных функций, включая нормализацию сознания и улучшение мнестико-интеллектуальной деятельности, у больных с крайне тяжелыми отравлениями химическими веществами, вызывающими преимущественное поражение центральной нервной системы.

Результаты исследования свидетельствуют, что применение в составе комплексной интенсивной терапии комбинированного препарата, содержащего инозин, никотинамид, рибофлавин и сукцинат, существенно ускоряет процесс восстановления психических функций. Особенно выраженный эффект наблюдается в отношении возвращения ясного сознания и улучшения когнитивных показателей у пациентов с токсическими и гипоксическими энцефалопатиями.

Полученные данные подтверждают целесообразность включения данного лекарственного средства в протоколы лечения для достижения более быстрого

и полного восстановления высшей нервной деятельности у данной категории больных.

Ключевые слова: токсикогипоксическая энцефалопатия; когнитивно-мнестические нарушения; острое отравление; препарат, содержащий инозин, никотинамид, рибофлавин, сукцинат.

Для корреспонденции. *Лодягин Георгий Алексеевич, e-mail: glodyagin@mail.ru.*

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF COGNITIVE AND MNESTIC DISORDERS IN PATIENTS WITH TOXIC-HYPOXIC BRAIN LESIONS

Narzikulov R.A.¹, Lodyagin G.A.², Merenkova E.N.², Batotsyrenov Ch.B.¹,

Ikhaev Kh.S.¹, Shikalova I.A.¹, Makarovskaya N.P.¹

¹State Budgetary Institution «Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medical Care named after I.I. Dzhanelidze», Russian Federation, 192242, Saint Petersburg

²Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of Russia, Russian Federation, 197341, Saint Petersburg

Resume. In modern clinical practice, special attention is paid to the search for effective therapeutic strategies for patients with severe forms of acute intoxication. The study is devoted to the analysis of the restoration of cognitive functions, including normalization of consciousness and improvement of mental and intellectual activity, in patients with extremely severe poisoning with chemicals that cause predominant damage to the central nervous system.

The results of the study indicate that the use of a combined drug containing inosine, nicotinamide, riboflavin and succinate as part of complex intensive care significantly accelerates the process of restoring mental functions. A particularly pronounced effect is observed in relation to the return of clear consciousness and improvement of cognitive performance in patients with toxic and hypoxic encephalopathies.

The data obtained confirm the expediency of including this drug in treatment protocols in order to achieve a faster and complete recovery of higher nervous activity in this category of patients.

Keywords. Toxic-hypoxic encephalopathy, cognitive-memory disorders, acute poisoning, drug containing inosine + nicotinamide + riboflavin + succinate.

Keywords: toxic-hypoxic encephalopathy; cognitive-memory disorders; acute poisoning; drug containing inosine, nicotinamide, riboflavin, succinate.

Введение

Высокая частота формирования стойких постгипоксических нарушений у пациентов, перенесших острые отравления нейротоксическими веществами, требует разработки новых подходов к лечению данной категории больных [1]. Ключевым звеном патогенеза таких отравлений выступает прямое повреждающее действие токсинов и гипоксические нарушения на центральную нервную систему, приводящее к структурным и функциональным нарушениям [2, 3].

Токсикогипоксическая энцефалопатия представляет собой комплексное поражение головного мозга, развивающееся вследствие комбинированного воздействия токсических агентов и вызванной ими гипоксии. Это состояние характеризуется дисфункцией регуляторных центров ЦНС с последующим нарушением деятельности жизненно важных систем организма [4-9]. Клинические наблюдения показывают, что почти у четверти пациентов (24,6%) коматозные состояния сопровождаются смешанными формами дыхательных расстройств, сочетающими механические и центральные компоненты [5].

Современная терапевтическая стратегия при таких состояниях включает комплекс следующих лечебных мероприятий: нормализацию дыхательной функции, стабилизацию гемодинамики, антидотную терапию, проведение активной детоксикации, симптоматическое лечение.

Особый интерес в последние годы вызывают препараты с комбинированным действием, обладающие мембраностабилизирующими, антиоксидантными и антигипоксическими свойствами [6, 10]. В этом контексте перспективным представляется применение комплексного метаболического средства, сочетающего инозин, никотинамид, рибофлавин и сукцинат.

Данная комбинация представляет собой уникальный комплекс двух ключевых метаболитов (сукцината и рибоксина) и двух важнейших коферментов (рибофлавина-моноклеотида и никотинамида). Учитывая доказанную эффективность сукцинатсодержащих препаратов [11], изучение их влияния на восстановление высших нервных функций при

токсикогипоксических энцефалопатиях представляет значительный научный и практический интерес.

Материалы и методы.

Клиническое исследование было организовано на базе токсикологического отделения реанимации №11 Центра острых отравлений ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе». В исследовании приняли участие 66 пациентов в возрасте от 17 до 60 лет, находившихся в тяжелом и крайне тяжелом состоянии вследствие острых отравлений. Все участники были разделены на две группы методом рандомизированного отбора: основная группа (42 человека) получала комплексную терапию с включением инозин-никотинамид-рибофлавин-сукцинатного препарата, контрольная группа (24 человека) проходила стандартное лечение.

Для обеспечения объективности результатов применялся двойной слепой метод, при котором назначение терапии и оценка эффективности проводились разными специалистами. Критериями отбора служили возрастные ограничения и отсутствие тяжелых хронических заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной систем и органических поражений центральной нервной системы (ЦНС). Это позволило сформировать сопоставимые по основным параметрам группы наблюдения.

В основной группе исследуемый препарат вводился внутривенно капельным методом дважды в сутки по 10 мл на протяжении пяти дней интенсивной терапии. Основное внимание уделялось динамике восстановления сознания и когнитивных функций у пациентов с тяжелыми токсикогипоксическими поражениями головного мозга. Оценка эффективности проводилась в течение первых пяти суток госпитализации.

Для количественной оценки когнитивных нарушений применялась русскоязычная версия стандартизированного минитеста психического статуса (MMSE). Данная методика позволяет дифференцировать степень когнитивного дефицита: показатели ниже 16 баллов свидетельствуют о выраженной

деменции, 16-24 балла – о легких когнитивных нарушениях, 25-28 баллов – о минимальных изменениях, а результат выше 28 баллов соответствует норме. Тестирование включало оценку шести ключевых параметров: временной и пространственной ориентации, восприятия, концентрации внимания, памяти, речевых функций и праксиса.

Статистический анализ данных проводился с использованием специализированного программного обеспечения Statistic for Windows (версия 10). Для сравнения межгрупповых показателей применялся критерий χ^2 Пирсона, при этом статистически значимыми считались различия с уровнем доверительной вероятности $p < 0,05$. Анализ временных динамических рядов осуществлялся методом авторегрессии и скользящего среднего (ARIMA), что позволило получить достоверные прогностические модели.

Соблюдение этических стандартов. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе протокол №1 от 23.01.2020 г.

Результаты.

Токсическое воздействие нейротропных веществ на центральную нервную систему в клинической практике проявляется спектром нарушений сознания, вплоть до развития глубокой комы. При наиболее тяжелых формах отравлений наблюдается выраженная дисфункция регуляторных центров ЦНС, что приводит к системным нарушениям жизнеобеспечения организма. Прогрессирующая гипоксия в таких случаях вызывает необратимые структурные изменения нервной ткани.

В остром периоде тяжелых отравлений у пациентов наблюдались различные формы угнетения сознания. В ходе исследования были выделены два принципиально разных типа нарушений:

1. Количественные расстройства сознания (оглушение, сопор, кома), характеризующиеся постепенным угнетением психической деятельности

2. Качественные изменения сознания (различные формы помрачения), возникающие в процессе восстановления после комы и отражающие процессы реинтеграции психических функций

Патогенетически эти состояния связаны с разными уровнями поражения ЦНС. Количественные нарушения преимущественно обусловлены дисфункцией срединных структур мозга, тогда как качественные расстройства связаны с корковыми повреждениями.

Особый научный и практический интерес представляет изучение этапов выхода из длительной комы. Наблюдение за пациентами позволило выделить четкую последовательность восстановления сознания, что нашло отражение в представленных данных (Таблица 1).

Таблица 1

Степень реинтеграции сознания с оценкой по шкале комы Глазго у пациентов с токсикогипоксической энцефалопатией после острых отравлений нейротропными веществами

	I группа (n = 44)	II группа (n = 24)
1-е сутки	0	0
2-е сутки	$9,31 \pm 0,72^{\#*^{\wedge}}$	$5,3 \pm 0,71^{\#*^{\wedge}}$
3-и сутки	$11,6 \pm 0,82^{\#*^{\wedge}}$	$7,11 \pm 1,12^{\#*^{\wedge}}$
4-е сутки	$14,51 \pm 0,23^{\#*^{\wedge}}$	$9,1 \pm 1,11^{\#*^{\wedge}}$
5-е сутки	$14,84 \pm 0,14^{\#*^{\wedge}}$	$8,3 \pm 1,5^{\#*^{\wedge}}$
Критерий оценки	3 – 15 баллов	

Примечание: I группа – пациенты, получавшие препарат, содержащий инозин + никотинамид + рибофлавин + сукцинат и стандартную интенсивную терапию, II группа – пациенты, получавшие стандартную интенсивную терапию; # – различия с нормой достоверны ($p < 0,05$), * – различия с исходными данными достоверны ($p < 0,05$), ^ – различия (I) группы от (II) ($p < 0,05$).

В первые сутки наблюдения у всех пациентов регистрировалось состояние глубокой комы (II-III степени). Однако уже на вторые сутки в группе, получавшей комплексный метаболический препарат, отмечалось значительное улучшение ($9,31 \pm 0,72$ балла), соответствующее акинетическому

мутизму, в то время как в контрольной группе показатели оставались на уровне вегетативного статуса ($5,3 \pm 0,71$ балла).

К третьим суткам разрыв между группами увеличился: основная группа достигла уровня мутизма с пониманием речи ($11,6 \pm 0,82$ балла), контрольная - лишь акинетического мутизма ($7,11 \pm 1,11$ балла). На четвертые сутки у пациентов, получавших комплексную терапию, отмечалась амнестическая спутанность ($14,51 \pm 0,23$ балла), тогда как в контрольной группе сохранялся акинетический мутизм ($9,1 \pm 1,11$ балла).

К пятым суткам наблюдения в основной группе зафиксированы показатели, приближающиеся к норме ($14,84 \pm 0,14$ балла), что соответствовало легкой интеллектуально-мнестической недостаточности. В контрольной группе восстановление шло значительно медленнее ($8,3 \pm 1,5$ балла).

Оценка по шкале MMSE показала выраженные различия между группами. Уже на вторые сутки в основной группе отмечался значительный прогресс ($16,8 \pm 1,97$ балла), в то время как в контрольной группе когнитивные функции оставались резко угнетенными ($2,54 \pm 1,22$ балла) (Таблица 2).

Таблица 2

Динамика концептуализации мнестико-интеллектуальных функций с оценкой по шкале MMSE у пациентов с токсикогипоксическими поражениями головного мозга после острых отравлений нейротропными веществами тяжелой и крайне тяжелой степени

	I группа	II группа
1-е сутки	0	0
2-е сутки	$16,8 \pm 1,97^{\#*^{\wedge}}$	$2,54 \pm 1,22^{\#*^{\wedge}}$
3-и сутки	$19,5 \pm 2,2^{\#*^{\wedge}}$	$7,1 \pm 1,81^{\#*^{\wedge}}$
4-е сутки	$28,1 \pm 0,8^{*^{\wedge}}$	$9,7 \pm 2,9^{\#*^{\wedge}}$
5-е сутки	$28,81 \pm 0,61^{*^{\wedge}}$	$14,87 \pm 3021^{\#*^{\wedge}}$
Критерий оценки	0 – 30 баллов	

Примечание: I группа – пациенты, получавшие препарат, содержащий инозин + никотинамид + рибофлавин + сукцинат и стандартную интенсивную терапию, II группа – пациенты, получавшие стандартную интенсивную терапию; # – различия с нормой достоверны ($p < 0,05$), * – различия с исходными данными достоверны ($p < 0,05$), ^ – различия (I) группы от (II) ($p < 0,05$).

К пятым суткам наблюдения пациенты, получавшие комплексную терапию, демонстрировали полное восстановление когнитивных функций ($28,81 \pm 0,61$ балла), тогда как в контрольной группе сохранялись выраженные нарушения ($12,78 \pm 2,99$ балла) (Таблица 2).

Полученные данные убедительно свидетельствуют о значительном преимуществе комплексной терапии с включением метаболического препарата при лечении тяжелых нейротропных интоксикаций. У таких пациентов отмечается не только более быстрое выведение из коматозного состояния, но и полное восстановление высших психических функций.

Заключение.

Острое тяжелое отравление нейротоксическими ксенобиотиками приводят к тяжелым токсикогипоксическим поражениям головного мозга и сопровождаются нарушениями, обусловленным как воздействием токсикантов, так и ранним и быстрым формированием гипоксических поражений, что отражается в дальнейшем в выраженных нарушениях когнитивно-мнестической функции. Применение мер по минимизации последствий токсического и гипоксического факторов, на наш взгляд, является одной из ключевых задач токсикологии и реаниматологии. В данном исследовании с этой целью был использован препарат, содержащий инозин + никотинамид + рибофлавин + сукцинат. В процессе проведенного исследования использования препарата, содержащего инозин + никотинамид + рибофлавин + сукцинат в интенсивной терапии токсических и гипоксических поражений головного мозга было установлено, что в группе пациентов, получающих в составе терапии препарат, содержащий инозин + никотинамид + рибофлавин + сукцинат, значительно быстрее и качественно происходила реинтеграция психической деятельности, включая восстановление сознания и концептуализацию мнестико-интеллектуальных функций. Сравнительный анализ отдаленных последствий острых отравлений с токсикогипоксическими поражениями головного мозга является темой дальнейшего исследования.

Библиография

1. Шикалова И.А., Лодягин А.Н., Насибуллина А.Р. Каллойда И.М. Анализ токсикологической ситуации по данным трех специализированных центров Российской Федерации. *Неотложная медицинская помощь. Журнал имени Н.В. Склифосовского*. 2019; 8(4): 373-378.
2. Катаманова Е.В., Константинова Т.Н., Андреева О.К., Брежнева И.А. Нейрофизиологические критерии диагностики нейротоксикаций. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2011; 13(1–7): 1706-1709.
3. Катаманова Е.В., Рукавишников В.С., Лахман О.Л., Шевченко О.И., Денисова И.А. Когнитивные нарушения при токсическом поражении мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115(2): 11–15.
<https://doi.org/10.17116/jnevro20151152111-15>
4. Кострова Т.А., Жилиева Е.Х., Лисицкий Д.С., Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А. Исследование влияния изменения световой периодизации на поведение лабораторных животных в отдаленный период после острого тяжелого отравления тиопенталом натрия. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2017; 36(2 S1): 52-53.
5. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. *Острые отравления. Руководство для врачей*. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицина; 2000.
6. Головки А.И., Батоцыренова Е.Г., Комов Ю.В., Хальчицкий С.Е., Кашуро В.А. Обзор лекарственных препаратов для коррекции нарушений ЦНС, развившихся в результате действия нейротоксикантов. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2022; 23(1): 385-419.
7. Ливанов Г.А., Мороз В.В., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Андрианов А.Ю., Базарова В.Г. Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями. *Анестезиология и реаниматология*. 2003; (2): 51-54.
8. Лужников Е.А., Леженина Н., Гольдфарб Ю.С., Епифанова Н.М. Особенности формирования и течения токсико-гипоксической

энцефалопатии при острых отравлениях веществами нейротоксического действия. *Анестезиология и реаниматология*. 2005; (6): 4-8.

9. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Калмансон М.Л., Лодягин А.Н., Васильев С.А. Коррекция критических состояний при острых отравлениях ядами нейротропного действия на раннем госпитальном этапе. *Скорая медицинская помощь*. 2005; 6(1): 47-52.
10. Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А. Нейропротекторная активность пептидного экстракта из гипофиза Северного оленя при сочетанном воздействии нейротоксиканта и светового десинхроноза. В книге: *III Объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов. Материалы VII Съезд биохимиков России. X Российский симпозиум «Белки и пептиды». VII Съезд физиологов СНГ*. Москва. 2021: 135.
11. Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Лоладзе А.Т. Фармакологическая коррекция токсико-гипоксической энцефалопатии у больных с тяжелыми формами острых отравлений. *Вестник экстренной медицины*. 2017; 11(3): 51-54.

References

- 1) Shikalova I.A., Lodyagin A.N., Nasibullina A.R., Kalloida I.M. Analysis of the toxicological situation based on data from three specialized centers of the Russian Federation. *Emergency Medical Care. Journal named after N.V. Sklifosovsky*. 2019; 8(4): 373-378. (In Russian).
- 2) Katamanova E.V., Konstantinova T.N., Andreeva O.K., Brezhneva I.A. Neurophysiological criteria for the diagnosis of neurotoxicosis. *Izvestia of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2011; 13(1–7): 1706-1709. (In Russian).
- 3) Katamanova E.V., Rukavishnikov V.S., Lakhman O.L., Shevchenko O.I., Denisova I.A. Cognitive impairments in toxic brain lesions. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015; 115(2): 11-15. (In Russian).
- 4) Kostrova N.F., Zhilyaeva E.Kh., Lisitsky D.S., Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A. Study of the effect of changing light periodization the behavior of laboratory animals in the long-term period after acute severe poisoning with sodium thiopenthal. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2017; 36(2 S1): 52-53. (In Russian).
- 5) Luzhnikov E.A., Kostomarova L.G. *Acute Poisonings: A Guide for Physicians* (2nd ed., rev. and exp.). Moscow: Meditsina. 2000. (In Russian).
- 6) Golovko A.I., Batotsyrenova E.G., Komov Yu.V., Khalchitsky S.E., Kashuro V.A. Review of drugs for the correction of CNS disorders developed as a result of the action of neurotoxicants. *Medline.ru. Russian Biomedical Journal*. 2022; 23(1): 385-419. (In Russian).
- 7) Livanov G.A., Moroz V.V., Batotsyrenov B.V., Lodyagin A.N., Andrianov A.Yu., Bazarova V.G. Pharmacological correction of hypoxia consequences in critical conditions of patients with acute poisonings. *Anesthesiology and Reanimatology*. 2003;(2): 51-54. (In Russian).
- 8) Luzhnikov E.A., Lezhenina N., Goldfarb Yu.S., Epifanova N.M. Features of formation and course of toxic-hypoxic encephalopathy in acute poisonings with

neurotoxic substances. *Anesthesiology and Reanimatology*. 2005; (6): 4-8. (In Russian).

- 9) Livanov G.A., Batotsyrenov B.V., Kalmanson M.L., Lodyagin A.N., Vasiliev S.A. Correction of critical conditions in acute poisonings with neurotropic agents at the early hospital stage. *Emergency Medical Care*. 2005; 6(1): 47-52. (In Russian).
- 10) Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A. Neuroprotective activity of a peptide extract from the hypophyseal of a reindeer in combined action of a neurotoxicant and light dyssynchronization. *In the book: III Unified scientific forum of physiologists, biochemists and molecular biologists*. Moscow. 2021:135. (In Russian).
- 11) Livanov G.A., Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Loladze A.T. Pharmacological correction of toxic-hypoxic encephalopathy in patients with severe acute poisonings. *Bulletin of Emergency Medicine*. 2017; 11(3): 51-54. (In Russian).