

АНТИДОТНАЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КАК ПРОФИЛАКТИКА ПОСТИНТОКСИКАЦИОННЫХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЙ

Софронов Г. А., Софронов А. Г.

Военно-медицинская академия, г. Санкт-Петербург

Клинические проявления и патогенетические механизмы постинтоксикационных психических нарушений остаются относительно мало изученными. Возможно, что дефицит знаний в этой области обусловлен самой организацией токсикологической помощи, стратегия которой, в первую очередь, предусматривает лечение опасных для жизни состояний. При этом внимание врача или исследователя в большей степени сосредоточено на физиологических параметрах организма. Вместе с тем, практика психиатрического консультирования показывает, что в большинстве случаев при отравлениях синаптотропными ядами средней степени тяжести уже на 2 – 3 сутки лечения тяжесть состояния определяется психическими, а не соматическими нарушениями.

В современных систематиках психические расстройства при острых отравлениях рассматривается в рамках органического психического расстройства. Так, в МКБ-10 (ICD-10) имеются разделы F05 — «Делирий, не обусловленный алкоголем или другими психоактивными веществами» и F06 – «Другие психические расстройства вследствие повреждения или дисфункции головного мозга, либо вследствие физической болезни». Диагностический кластер представлен от комы и оглушения до состояний, идентичным другим психическим заболеваниям, но причинно связанными с дисфункцией мозга вследствие воздействия экзогенных токсических веществ. Продолжительность психических расстройств F05 ограничивается шестью месяцами, для расстройств F06 временные рамки не установлены. Закономерно возникает вопрос, как определить широко используемое в практической медицине понятие «Постинтоксикационная энцефалопатия».

Постинтоксикационная энцефалопатия является транзиторным, варьирующим по тяжести, экзогенно обусловленным психическим расстройством, в клинической картине которого, наряду с нарушениями высших когнитивных функций, представлены нарушения других психопатологических регистров.

Феномен, обозначенный понятием «постинтоксикационная энцефалопатия», хотя и включает широкий спектр психических нарушений, имеет достаточно четкие диагностические признаки.

В динамике развития психических нарушений при острых отравлениях синаптотропными средствами средней и тяжелой степе-

ни тяжести видны клинически очерченные фазы. Кома или сопор (первая фаза) сменяются постепенно убывающим оглушением, на фоне которого отмечаются нарушения памяти по типу фиксационной амнезии, дефицит внимания, инкогерентное мышление, аффективные нарушения различной полярности, психотические расстройства (вторая фаза). Третьей фазой является стойким астеническим симптомокомплексом, характерной чертой которого, можно считать длительно сохраняющиеся нарушения когнитивных функций, прежде всего памяти, и эмоциональные расстройства. Третья фаза отличается значительным полиморфизмом клинических проявлений от незначительного «астенического шлейфа» до шизофреноподобных расстройств. Следует указать и на необратимые с отрицательной динамикой, исходы острых отравлений, прежде всего в форме органических деменций.

При острых отравлениях психические расстройства имеют полиэтиологическую природу, так как наряду с прямым повреждающим действием ксенобиотика, значительную роль играют перенесенная гипоксия, а также соматические осложнения. Этим обстоятельством можно объяснить преобладание в клинической картине неспецифических черт, хотя специфические черты, безусловно, присутствуют. По-видимому, специфические черты обусловлены химической характеристикой ксенобиотика, а неспецифические – индивидуальными особенностями. Например, значительный контингент больных токсикологического центра составляют лица с суицидными попытками в рамках невротических и психопатических реакций, у которых в структуре психических нарушений присутствуют реактивные компоненты. У наркологического контингента последствия острого отравления часто сочетаются с явлениями абстиненции. Равно как и купирование абстинентного синдрома осуществляется путем назначения высоких доз синапсотропных средств, что неизбежно приводит к появлению экзогенно обусловленных расстройств в постабстинентном периоде (Софронов А. Г., 1998).

Первая фаза отравления средней и тяжелой степени тяжести соответствует представлениям об остром мозговом синдроме. Вторая динамическая фаза может быть определена как острая органическая реакция или острый психоорганический синдром. Психические нарушения третьей динамической фазы также соответствуют диагностическим указаниям F05-06 (МКБ-10). Именно вторую и третью фазу с ее полиморфной клинической картиной объединяются нами в понятие «Постинтоксикационная энцефалопатия».

Постинтоксикационные психические нарушения не только снижают адаптоспособность индивида, но и препятствуют эффективной психотерапевтической помощи. Следовательно, лечение, а возможно и профилактика постинтоксикационной энцефалопатии представляет собой актуальную задачу.

Психические нарушения при острых отравлениях синаптотропными ядами в течение длительного времени являются предметом наших экспериментальных и клинических исследований. При этом наиболее последовательно изучались психические расстройства и подходы к их фармакологической коррекции при отравлениях антихолинэргическими средствами.

Так, острая интоксикация трихинуклидилбензилатом (средство длительно блокирующее М-холинорецепторы) вызывала у животных нарушения сложного условнорефлекторного поведения. Причем у части животных частично рефлексы восстанавливались через 1,5–2 месяца, у других не восстанавливались вовсе. Имела место и своеобразная мерцающая симптоматика, когда появившиеся рефлексы появлялись, потом исчезали вновь. У всех особей при наблюдении в течение двух лет отмечались те или иные нарушения условнорефлекторного поведения. Высокие дозы амизила или атропина вызывали сходные эффекты.

Аминостигмин будучи обратимым ингибитором холинэстеразы вызывает накопление ацетилхолина, что в свою очередь приводит к восстановлению холинэргической передачи. При этом в норме в медиаторной передаче задействовано не более 30% рецепторов. При отравлении холинотропным ядом значительная часть рабочих рецепторов блокируется, но автоматического включения оставшихся, по какой-то причине не происходит. Однако в эксперименте с меченым препаратом было показано, что зависимый от введения аминостигмина, ацетилхолин, стимулирует именно резервные рецепторы. Кроме того, острое введение аминостигмина сопровождается выраженной активацией гуанилатциклазы. Эксперименты на животных показали, что однократное введение аминостигмина, хотя и сопровождается стабилизацией многих физиологических параметров, не профилактирует нарушения высших функций. Тогда как семидневный цикл введения аминостигмина, существенно способствует быстрому восстановлению условнорефлекторной деятельности. Характерно, что время синтеза нового холинорецептора 7–9 дней. Кстати, остается неясным, какой механизм обуславливает столь длительные нарушения. Комбинация пирacetama и аминостигмина оказалась более эффективной, чем экспериментальная терапия только аминостигмином.

Аналогичные закономерности описаны в литературе в отношении рецепторного влияния кокаина, антагонистов серотонина и антагонистов НМДА-рецепторов.

В общем, можно заключить, что блокада рецепторов приводит к нарушению информационных процессов в клетке. Снижение активности вторичных мессенджеров, а следовательно, и энергетических процессов, в первую очередь опосредовано дефицитом стимуляции рецепторов, а не прямым повреждением. Формируется порочный

круг, когда страдает не только передача импульса в нейроне, но и синтез медиатора. Поэтому активация энергетических процессов клетки является патогенетически обоснованной тактикой в восстановлении пострадавших функций. В клинико-фармакологических экспериментах с этой целью мы использовали препараты с ноотропным и метаболическим действием. В различное время нами изучалась динамика восстановления когнитивных функций под влиянием рибоксина, пиридоксина, тиамина, пирацетама, адеметионина, метадоксила, аплегина, глиатилина, солей пантотеновой и липоевой кислот и других препаратов. Как правило, эти препараты комбинировались друг с другом. Однако задача ставилась не в поиске самого эффективного средства или комбинации на их основе, а в демонстрации принципиальной возможности оптимизации состояния больных.

Иллюстрацией к предложенной выше тактике могут служить результаты исследования влияния комбинации тиамина, рибоксина, пирацетама и аминостигмина на динамику психических нарушений при постинтоксикационной энцефалопатии.

Исследуемую группу составили 45 мужчин, страдающих опиатной наркоманией (возраст до 30 лет, без грубых личностных, аффективных и диссомнических расстройств, вне абстиненции, 12–15 суток после последней инъекции наркотика), которым однократно в дозе 0,5 мг и более внутримышечно вводился дексбензетимид (тремблекс) – центральное антихолинергическое средство. Введение дексбензетимида было обусловлено широко известным представлением о способности антихолинергических средств, подавлять влечение к наркотику (Гофман А. Г. 1987; Dilsaver S. C. 1988; Wandzel L., 1988; Софронов А. Г. 1990). Дексбензетимид в указанной дозировке через 10–45 минут вызывал у пациентов типичный холинолитический делирий, сменяющийся сопором с выходом в глубокое оглушение, длительностью более суток. В ряде случаев делирий рецидивировал на вторые и даже на третьи сутки. Клинически, те или иные признаки нарушенного сознания выявлялись у больных на протяжении более трех суток. В дальнейшем больные предъявляли жалобы астенического круга. Такая клиническая картина соответствует представлению об отравлении центральными антихолинергическими средствами средней степени тяжести. Соответственно, в нашем исследовании мы имели основания рассматривать лечение тремблексом как экспериментальную модель интоксикации.

В первой группе из десяти больных, не позднее чем через 4 часа после экспериментальной интоксикации, подкожно вводился только аминостигмин со снижением дозы от 0,0002 мг в первые сутки до 0,0001 мг на кг веса в последующие пять суток лечения.

У 15 больных (вторая, основная группа), наряду с аминостигмином, в течение 7 суток проводилась ноотропная и метаболическая терапия (в сутки: тиамин — 300–800 мг, пирацетам 2–4 г, рибокисн 1–3 г).

У десяти больных (третья группа) проводилась только ноотропная и метаболическая терапия без введения аминостигмина.

В четвертой контрольной группе 10 пациентов получили аминостигмин однократно на фоне психоза или не получили его вовсе. Ноотропная и метаболическая терапия у этих пациентов не проводилась.

Наряду с клинической оценкой состояния больных использовались: психометрическая шкала САН (самочувствие, активность, настроение), компьютерные психофизиологические тесты, отражающие косвенные показатели работоспособности, а также проводилась регистрация биоэлектрической активности головного мозга (БАГМ) методом компьютерной электроэнцефалографии.

В таблице приводятся данные компьютерного тестирования пациентов через 7 суток после однократного назначения дексбензетимида. Из таблицы видно, что показатели пациентов после экспериментальной интоксикации вошли в низшие диагностические классы.

Монотерапия аминостигмином оказывала отчетливый пробуждающий и антипсихотический эффект в острой фазе интоксикации. Аминостигмин во всех случаях купировал делирий или редуцировал оглушение. После подкожного введения первые эффекты регистрировались уже через 15–20 мин. Аминостигмин при делирии с психомоторным возбуждением вызывал седацию, а затем — сон продолжительностью до четырех часов. При пробуждении больные обнаружили только признаки оглушения. При активации больные были доступны продуктивному контакту, но в остальное время пребывали в состоянии выраженной сомноленции со сноподобными переживаниями. Повторное введение аминостигмина вызывало более стойкий пробуждающий эффект. Аминостигмин также оказывал отчетливый антиастенический эффект на фоне постинтоксикационной астении. Однако этот эффект продолжался несколько часов. Больных как будто «включали» и «выключали». У больных, не получавших аминостигмин, или получивших его однократно, состояние в первые трое суток имело все черты нарушенного сознания.

Показатели основной группы отличалась от первой. Больные, получавшие аминостигмин и метаболическую терапию, были значительно более активны, что отмечалось не только клинически, но и с помощью специальных шкал. Отличительной чертой был относительно нормальный сон. В специальном исследовании было зарегистрировано значительные групповые различия (табл. 1).

В группе больных получавших только метаболическую и ноотропную терапию также были зарегистрированы позитивные сдвиги. Пирацетам оказывал пробуждающий эффект, но значительно более слабый, чем аминостигмин. Групповые различия с основной группой были существенны только в первые три дня терапии.

Таблица 1.

Психофизиологические косвенные показатели работоспособности у больных через 7 суток после острого отравления средней тяжести антихолинергическими средствами (экспериментальные данные)

Показатель	Нормальный показатель	Показатели через 10 суток после отравления средней степени тяжести	Показатели через 10 суток у больных, получавших антидотную и метаболическую терапию
Память (графическая)	>6	4,2 ± 1,8* **	6,2 ± 1,1
Память (буквы)	>4	2,3 ± 0,4*	2,9 ± 0,9*
Логическая задача	171–240	127,1 ± 56,3	171,1 ± 66,9
Простая сенсомоторная реакция	25–31	15,3 ± 5,9*	23,4 ± 6,0
Сложная сенсомоторная реакция	15–19	16,7 ± 3,2	20,0 ± 3,8
Внимание	>100	92,7 ± 44,3	111,6 ± 54,2
Внимание после тренировки	90–100	89,1 ± 40,3	128,3 ± 53,0
Универсальный тренажер	101–160	89,2 ± 28,4	105,6 ± 53,6

Примечание:

* - различия достоверны с нормой при $p < 0,05$;

** - различия достоверны между группами при $p < 0,05$;

Диагностические классы показателей в репрезентативной выборке:

Внимание: 5 баллов > 150; 3 балла - 100 - 90; 1 балл - 50.

Память (буквы): 5 баллов > 9; 3 балла - 5; 1 балл - 3.

Память (графика): 5 баллов > 6; 3 балла - 3; 1 балл - 2.

Логическая задача: 5 баллов < 50; 3 балла - 240; 1 балл > 240.

Простая сенсомоторная реакция: 5 баллов - 19; 3 балла - 25; 1 балл > 40.

Сложная сенсомоторная реакция: 5 баллов < 11; 3 балла - 19; 1 балл > 25.

Универсальный тренажер: 5 баллов < 50; 3 балла - 160; 1 балл > 240.

За уровень нормы взят показатель 3 балла по верхней границе доверительного интервала.

Первая (фоновая) запись ЭЭГ проводилась в день введения дексбензитимида на фоне выраженной заторможенности, спутанности, мышечной релаксации. Фоновая ЭЭГ характеризовалась диффузными изменениями с доминированием частых ритмов на фоне полиморфной медленноволновой активности. График спектра мощности имел полипиковый характер. Выявлен мощный пик в дельта- и тета-диапазоне, небольшой пик в альфа-диапазоне и значимый пик в полосе бета-ритма. Топографическое картирование выявило статистически достоверное снижение мощности альфа-ритма и резкое увеличение спектра мощности в тета- и бета-полосах частот с локализацией тета-ритма в левом полушарии лобно-височной области, бета-1 ритма в теменно-затылочных областях, бета-2 в височных областях и бета-3 в центрально-теменной области коры головного мозга.

При второй записи отмечается положительная динамика в виде снижения мощности тета-ритма с нормализацией пространственного распределения, возрастание мощности альфа-ритма и выраженного снижения частых ритмов с сохранением статистически значимых отличий только в полосе бета-3.

Таким образом, можно говорить о том, что метаболическая и ноотропная терапия способствует появлению позитивных изменений с тенденцией к восстановлению нормального функционального состояния головного мозга.

Данные подходы нашли практическое применение в клинической токсикологии, наркологии и психиатрии. В работах профессора Г. А. Ливанова, профессора В. В. Афанасьева, кандидатов медицинских наук В. М. Бучко, М. Л. Калмансона, В. В. Лукина и других специалистов было показано, что при острых отравлениях, метаболическая терапия существенно сокращает сроки выздоровления больных. В наркологии внедрение метаболической и ноотропной терапии позволило не только сократить сроки лечения абстинентного синдрома, но и эффективно проводить психотерапию уже на 5–7 сутки после отмены наркотика. Метаболическая терапия успешно применялась нами для преодоления терапевтической резистентности при острых психозах. В настоящее время метаболическая терапия рассматривается как терапия выбора при астенических состояниях различного генеза.