

Лодягин А.Н., Синенченко А.Г., Батоцыренов Б.В., Синенченко Г.И.

Влияние гипераммониемии на течение делириозного синдрома при острых тяжёлых отравлениях 1,4-бутандиолом и способы её коррекции

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», 192242, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В статье представлена оценка влияния гипераммониемии на течение делириозного синдрома при острых тяжёлых отравлениях 1,4-бутандиолом и способы её коррекции.

Цель исследования – провести анализ влияния свободного аммиака на выраженность делирия при острых тяжёлых отравлениях 1,4-бутандиолом и разработать методы коррекции гипераммониемии.

Материал и методы. В ходе работы проведено проспективное обследование 59 пациентов мужского пола в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст составил $29,2 \pm 4,47$ лет) отделения реанимации и интенсивной терапии Центра лечения острых отравлений ГБУ «Санкт-петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе» с острыми тяжёлыми отравлениями 1,4-бутандиолом, осложнённые делириозным синдромом. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в программе Statistica for Windows (версия 10).

Результаты. В ходе проведения исследования у больных с делириозным синдромом диагностировали транзиторную гипераммониемию средней выраженности по классификации, предложенной Лазебник Л.Б. и соавт. (2019), с синдромом печеночно-клеточной недостаточности. Фактором повышения свободного аммиака в крови стал катаболизм белков и гипоксия тканей. Использование гепатопротектора на основе соединения аргинина и глутаминовой кислоты «Глутаргин» позволило скорректировать нарушения обменных процессов и значительно уменьшить длительность экзогенного психоза и минимизировать постделириозные осложнения в виде психоорганического синдрома и тяжёлой постпсихотической астенией.

Ограничения исследования. При изучении влияния гипераммониемии на течение делириозного синдрома при острых тяжёлых отравлениях 1,4-бутандиолом проведено проспективное обследование 59 пациентов мужского пола отделения реанимации и интенсивной терапии, в состав интенсивной терапии которых был включен аргинина глутамат («Глутаргин») (ООО Фармацевтическая компания «Здоровье»), что позволило установить причину пролонгированного течения делирия и усовершенствовать тактику его лечения.

Заключение. Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют высокую эффективность гепатопротектора аргинина глутамата в отношении замедления прогрессирования клинического течения постинтоксикационного делирия при острых тяжёлых отравлениях 1,4-бутандиолом.

Ключевые слова: многопрофильный стационар; острые отравления; токсикология; делирий; 1,4-бутандиол; аргинина глутамат; глутаргин

Соблюдение этических стандартов. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе» протокол № 1 от 12.02.2021 г.

Для цитирования: Лодягин А.Н., Синенченко А.Г., Батоцыренов Б.В., Синенченко Г.И. Влияние гипераммониемии на течение делириозного синдрома при острых тяжёлых отравлениях 1,4-бутандиолом и способы её коррекции. *Токсикологический вестник*. 2022; 30(4): 223-230. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-4-223-230>

Для корреспонденции: Лодягин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела клинической токсикологии ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», 192242, Санкт-Петербург. E-mail: andreysin2013@yandex.ru

Участие авторов: Лодягин А.Н. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, редактирование; Синенченко А.Г. – сбор и обработка материала, статистический анализ, написание текста; Батоцыренов Б.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Синенченко Г.И. – концепция

и дизайн исследования, написание текста, редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 23.11.2021 / Принята в печать: 21.07.2022 / Опубликовано: 30.08.2022

Lodyagin A.N., Sinenchenko A.G., Batotsyrenov B.V., Sinenchenko G.I.

Effect of hyperammonemia on the course of delirious syndrome in acute severe poisoning with 1,4-butanediol and methods of its correction

St. Petersburg named after I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, 192242, St. Petersburg, Russian Federation

Introduction. The article presents an assessment of the effect of hyperammonemia on the course of delirious syndrome in acute severe poisoning with 1,4-butanediol and methods of its correction.

Purpose of the study. To analyze the effect of free ammonia on the severity of delirium in acute severe poisoning with 1,4-butanediol and to develop methods for correcting hyperammonemia.

Material and methods. In the course of the work, a prospective examination was carried out of 59 male patients aged 20 to 45 years (the average age was 29.2 ± 4.47 years) of the intensive care unit and intensive care center of the center for the treatment of acute poisoning of the St. I.I. Dzhanelidze with acute severe poisoning with 1,4-butanediol, complicated by delirious syndrome. The results were statistically processed using the Statistica for Windows software (version 10).

Results. During the study, patients with delirious syndrome were diagnosed with transient hyperammonemia of moderate severity according to the classification proposed by Lazebnik L.B. et al. (2019) with hepatocellular insufficiency syndrome. The factor of the increase in free ammonia in the blood was protein catabolism and tissue hypoxia. The use of a hepatoprotector based on a compound of arginine and glutamic acid “Glutargin” made it possible to correct metabolic disorders and significantly reduce the duration of exogenous psychosis and minimize post-delirious complications in the form of psychoorganic syndrome and severe postpsychotic asthenia.

Limitations. When studying the effect of hyperammonemia on the course of the delirious syndrome in acute severe poisoning with 1,4-butanediol, a prospective examination of 59 male patients of the intensive care unit was carried out, whose intensive care included arginine glutamate (Glutargin), which made it possible to establish the cause of the prolonged course of delirium and improve the tactics of its treatment.

Conclusion. Obtained in the present The study results demonstrate the high efficacy of the hepatoprotector “Glutargin” in relation to slowing the progression of the clinical course of post-intoxication delirium in acute severe poisoning with 1,4-butanediol.

Keywords: multidisciplinary hospital; acute poisoning; toxicology; delirium; 1,4-butanediol; arginine glutamate; glutargin

Compliance with ethical standards. The study was approved by the Local Ethics Committee of the I.I. Janelidze St. Petersburg Research Institute of SP Protocol No. 1 of 12.02.2021.

For citation: Lodyagin A.N., Sinenchenko A.G., Batotsyrenov B.V., Sinenchenko G.I. Effect of hyperammonemia on the course of delirious syndrome in acute severe poisoning with 1,4-butanediol and methods of its correction. *Toksikologicheskiy vestnik (Toxicological Review)*. 2022; 30(4): 223-230. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-4-223-230> (In Russian)

For correspondence: Lodyagin Aleksei Nikolaevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Toxicology, St. Petersburg named after I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, 192242, St. Petersburg. E-mail: andreysin2013@yandex.ru

Information about the authors:

Lodyagin A.N., <https://orcid.org/0000-0002-8672-2906>

Scopus Author ID 6507598514

Sinenchenko A.G., <https://orcid.org/0000-0003-2815-3108>

Scopus Author ID 57215990021

Batotsyrenov B.V., <https://orcid.org/0000-0003-4954-8977>

Sinenchenko G.I., <https://orcid.org/0000-0001-5659-781X>

Author contribution: *Lodyagin A.N.* – concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, writing the text, editing; *Sinenchenko A.G.* – collection and processing of material, statistical processing, writing the text; *Batotsyrenov B.V.* – concept and design of the study, editing; *Sinenchenko G.I.* – concept and design of the study, writing the text. *All authors* are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors acknowledge that there are no known conflicts of interest related to this publication.

Funding. The study was not sponsored.

Received: November 23, 2021 / Accepted: July 21, 2022 / Published: August 30, 2022

Введение

Проблема изучения последствий употребления современных психоактивных веществ (ПАВ) с наркотическим эффектом остается достаточно актуальной [1–3]. На сегодняшний день во всех странах мира большое распространение в молодежной среде получили прекурсоры гамма-гидроксиоксимасляной кислоты (ГОМК) и синтетические катиноны [4, 5]. Использование токсикантов данного класса очень часто приводит к передозировкам и тяжелым отравлениям [6]. В результате систематического их употребления развиваются наркотическая зависимость, абстинентный синдром, интоксикационные и постинтоксикационные психозы [7, 8].

Установлено, что острые тяжёлые отравления (ОТО) ГОМК и её прекурсорами приводят к выраженным проявлениям токсико-гипоксической энцефалопатии с угнетением сознания, нарушением дыхания, патологии сердечно-сосудистой системы, метаболическому ацидозу, реперфузионным нарушениям и нарушениям со стороны интегративных структур головного мозга [9, 10].

Несмотря на то, что в литературе приводится описание делирия при ОТО прекурсорами ГОМК, патогенетические механизмы его развития остаются малоизученными.

Следует отметить, что в настоящее время исследователи уделяют большое внимание изучению влияния свободного аммиака в крови на выраженность печёночной энцефалопатии и психических нарушений у больных с алкогольной болезнью, циррозом печени [11]. Доказано, что формирование гипераммониемии происходит в результате повышения всасывания аммиака в кишечнике, снижения активности ферментов цикла синтеза мочевины и глутаматсинтетазы у больных с циррозом печени, в том числе алкогольной этиологии [12, 13]. Доказано, что гипераммониемия встречается у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии [14] и у лиц с тяжёлой формой психогенной астении, без хронической печёночной патологии [15].

Установлено, что повышение уровня аммиака в крови в 2,4 раза угнетает газообмен, термогенез,

увеличивает вероятность летального исхода при острой алкогольной интоксикации и барбитуратной коме у животных [16].

Таким образом, изучение влияния свободного аммиака на выраженность клинической симптоматики делирия при ОТО 1,4-БД представляет научный интерес, что и определяет актуальность исследования.

Цель исследования – провести анализ влияния свободного аммиака на выраженность делирия при ОТО 1,4-бутандиолом и разработать методы коррекции гипераммониемии.

Материал и методы

В центре лечения острых отравлений ГБУ «НИИ СП им. И.И. Джанелидзе» проведено проспективное обследование 59 пациентов мужского пола в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст составил $29,2 \pm 4,47$ лет) с ОТО 1,4-БД, осложнённым делириозным синдромом (ДС).

Все пациенты были разделены на две группы по тактике проводимой интенсивной терапии: в 1-ю ($n = 30$) группу (основная) вошли пациенты, в интенсивную терапию которых был включён аргинина глутамат («Глутаргин») (ООО «Фармацевтическая компания "Здоровье"») в виде внутривенных инфузий по 2 г (5 мл 40% раствора аргинина глутамата) в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида, два раза в сутки, с интервалом 8 ч, курсом 7 дней. Во 2-ю ($n = 29$) группу (сравнения) включили пациентов, в стандартную схему лечения которых не входил аргинина глутамат и другие гепатопротекторы.

Диагноз ДС устанавливали в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (WHO, 1992). Для оценки выраженности и тяжести ДС использовали психометрическую шкалу DRS-R-98 (Trzepacz и соавт., 1988). Выраженность психоорганического постинтоксикационного синдрома оценивали по шкале MMSE (M.F. Folstein и соавт., 1975), выраженность постинтоксикационной астении – по методике, предложенной Абрамовой Т.А. (2006). Для оценки эффективности проводимой терапии использовали шкалу общего клиниче-

Таблица 1 / Table 1

Изменения лабораторных показателей и выраженности ДС у больных с ОТО 1,4-БД в ходе лечения
Changes in laboratory parameters and severity of delirious syndrome in patients with acute severe 1,4-butanediol poisoning during treatment

Показатели, единицы измерения	Группа	Дни лечения			
		1-й	3-й	5-й	7-й
АСТ, ЕД/л	I (n = 30)	101,4 [51,4; 160,3]	98,9 [52,2; 138,6]	86,2 [41,2; 112,3]#, ^	62,3 [33,1; 97,4]#, ^
	II (n = 29)	95,4 [50,4; 177,9]	135,6 [80,1; 234,6]#	123,3 [95,6; 174,2]	95,7 [73; 99,6]
АЛТ, ЕД/л	I (n = 30)	60,8 [24,4; 120,4]	72,1 [31,7; 107,2]#, ^	41,1 [26,6; 60,8]#, ^	35,5 [24,9; 53,6]#, ^
	II (n = 29)	63,5 [26,2; 123,2]	89,9 [65,7; 123,4]#	79,7 [45,6; 109,3]	59,6 [36,4; 72,5]
МК, ммоль/л	I (n = 30)	5,6 [4; 8]	9 [8; 12]#	8 [6,2;9]^	5 [4,5; 7]#, ^
	II (n = 29)	4,5 [3,8; 5,3]	9,6 [7; 12,6]#	9 [7; 11]#	8 [5,6; 9]#
АК, мкмоль/л	I (n = 30)	70,5 [66; 81]	98 [85; 115]#	82 [66; 87]^	56 [29; 62]#, ^
	II (n = 29)	66 [65; 71]	95 [69; 110]#	96,5 [64; 105]#	63,5 [54; 69]#
АБ, г/л	I (n = 30)	41,8 [41,2; 42,9]	41,3 [38,9; 42,6]	41,2 [38,6; 42,1]	40,4 [39,6; 42,9]
	II (n = 29)	42,2 [41,6; 42,5]	41,2 [39,6; 41,6]	40 [36,9; 40,7]#, ^	35,6 [35; 37,1]#, ^
DRS-R-98, балл	I (n = 30)	21,2 [18,7; 21,7]	23,3 [22,1; 24,2]#	17,3 [14,1; 19,4]#, ^	14,1 [10,5; 13,3]#, ^
	II (n = 29)	20,4 [18,6; 20,9]	23,1 [19,1; 24,1]#	22,9 [19,1; 23,1]#	19,6 [16,4; 20,9]#

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; МК – мочевина крови; АК – аммиак капиллярной крови; АБ – альбумин крови. Здесь и в табл. 2: ^ – межгрупповые различия – $p \leq 0,05$; # – внутригрупповые различия – $p \leq 0,05$.

ского впечатления (CGI-I) (W. Guy, 1976). Лабораторная диагностика включала оценку аммиака в капиллярной крови с помощью портативного прибора PocketChem BA PA-4140 (Arkray, Япония). Для проведения биохимического анализа крови использовали биохимический модуль Cobas C 501 (Roche, Германия). Наличие ГОМК в биологических средах при поступлении больных в ОРИТ оценивали по данным газового хроматографа с масс-спектрометрическим детектором GCMS-QP2010 SE (Shimadzu, Япония).

Контрольные осмотры пациентов осуществлялись с 1-го дня лечения, далее на 3-и, 5-е, 7-е сутки.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в программе Statistica for Windows (версия 10). Данные представлены в виде медианы (*Me*), 25; 75 перцентилей [Q25; Q75] и средних величин ($M \pm SD$). Для изучения динамики изменений параметров внутри групп использовали непараметрический метод – критерий Уилкоксона, для проведения межгрупповых сравнений использовали непараметрический критерий – *U*-критерий Манна–Уитни. Изучение связи между факторами проводили с использованием корреляционного анализа Спирмена. Различия между изучаемыми признаками считали статистически значимыми, если *p* составлял 95 и более процентов ($p < 0,05$).

Качественные признаки сравнивали с помощью критерия Пирсона χ^2 (хи-квадрат) с поправкой на непрерывность.

Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом института (протокол № 1 от 07.02.2020 г.).

Результаты и обсуждения

На момент поступления в стационар больные находились в состоянии выключенного сознания до уровня кома I – в 11,8% (7) случаях, сопора – в 42,3% (25), оглушения с психомоторным возбуждением – в 45,7% (27). При поступлении, по данным химико-токсикологического исследования (ХТИ), в биологических средах больных в 38,9% (23) случаях, кроме ГОМК, определялись: тетрагидроканнабиол – 12,5% (8); α -пирролидинопентиофенон – в 7,8% (5); барбитураты – 7,8% (5); этанол – 6,25% (4); метадон – 1,56% (1).

Первые признаки ДС наблюдали после редукции токсикогенной стадии острого отравления, в среднем через $8,7 \pm 1,2$ ч от времени поступления пациента в ОРИТ.

Тяжесть состояния ДС определялась признаками помрачения сознания и метаболическими нарушениями. Изменения лабораторных показателей и выраженности делирия в ходе проводимого лечения представлены в табл. 1.

Таблица 2 / Table 2

Динамика изменений содержания лактата в капиллярной крови у пациентов с ОТО 1,4-БД, осложнённым ДС в ходе лечения**Dynamics of changes in the content of lactate in capillary blood in patients with acute severe 1,4-butanediol poisoning complicated by delirious syndrome during treatment**

Показатель, единицы измерения	Группа	Дни лечения			
		1-й	3-й	5-й	7-й
Лактат (L), ммоль/л	1-я (n = 30)	3,7 [3,4; 4,1]	3,6 [3,2; 3,7]^	2,3 [1,9; 2,3]#, ^	1,1 [0,87; 1,2]#, ^
	2-я (n = 29)	3,9 [3,1; 4,2]	4,4 [3,1; 4,8]#	4,1 [3,6; 4,4]#	2,12 [1,8; 2,6]#

Как видно из табл. 1, в период первых трёх суток, интенсивность ДС была максимальной с особенной выразительностью в период 3-х суток. Клиническая картина определялась психомоторным возбуждением, галлюцинаторными переживаниями, выраженными сомато-вегетативными нарушениями, дезориентировкой в пространстве и во времени. Контакт с больными носил малопродуктивный характер, поведение определялось выраженностью психотической симптоматики. Преобладали зрительные и слуховые сценородные галлюцинаторные образы устрашающего, преследующего содержания, часто меняющие свою интенсивность и побуждающие больных к активным попыткам сопротивления и противодействия их влиянию. Обращали на себя внимание отсутствие люцидных окон и суточных колебаний делириозной психотической симптоматики. Двигательное беспокойство отличалось постоянным характером, препятствующим выполнению медицинских манипуляций. Больные

вследствие выраженной психотической симптоматики нуждались в ограничительных мероприятиях, а для выполнения сложных диагностических исследований в седации пропофолом.

В рамках симпатоадреналового синдрома диагностировали гипертермию до $37,4 \pm 1,3$ °С, тахикардию до $115,2 \pm 3,6$ ударов в 1 мин, артериальную гипертензию до средних значений артериального давления – $119,7 \pm 6,2$ мм рт. ст., тахипное – до $24,3 \pm 2,9$ в 1 мин.

По динамике биохимических показателей установили повышение активности трансаминаз, мочевины, аммиака и лактата в крови в 1-е и 3-и сутки ДС (см. табл. 1; табл. 2). Содержание альбумина в крови в обеих группах в интенсивный период психоза не выходило за пределы показателей, соответствующих варианту нормы.

Корреляционная связь изменений лабораторных показателей и выраженности ДС у больных с ОТО 1,4-БД в 1-е сутки обследования представлена в табл. 3. Как видно из табл. 3, в ходе исследо-

Таблица 3 / Table 3

Корреляционная связь между лабораторными показателями и тяжестью ДС у больных с ОТО 1,4-БД в 1-е сутки**Correlation between changes in laboratory parameters and severity of delirium syndrome in patients with acute severe 1,4-butanediol poisoning on the 1st day**

Показатели		DRS-R-98	Мочевина	Аммиак	АСТ	АЛТ	Лактат
DRS-R-98	R	1,0	0,14	0,28	0,35	0,19	0,34
	p	–	0,27	0,026	0,005	0,12	0,003
Мочевина	R	0,14	1,0	0,79	–0,002	0,16	0,21
	p	0,27	–	0,0001	0,98	0,19	0,026
Аммиак	R	0,28	0,79	1,0	0,01	0,02	0,19
	p	0,026	0,001	–	0,92	0,86	0,013
АСТ	R	0,35	–0,002	0,01	1,0	0,62	0,31
	p	0,005	0,98	0,92	–	0,01	0,002
АЛТ	R	0,19	0,16	0,02	0,62	1,0	0,14
	p	0,124	0,19	0,86	0,0001	–	0,02
Лактат	R	0,34	0,21	0,19	0,31	0,14	1,0
	p	0,003	0,026	0,013	0,002	0,02	–

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; R, p – величины корреляционных коэффициентов.

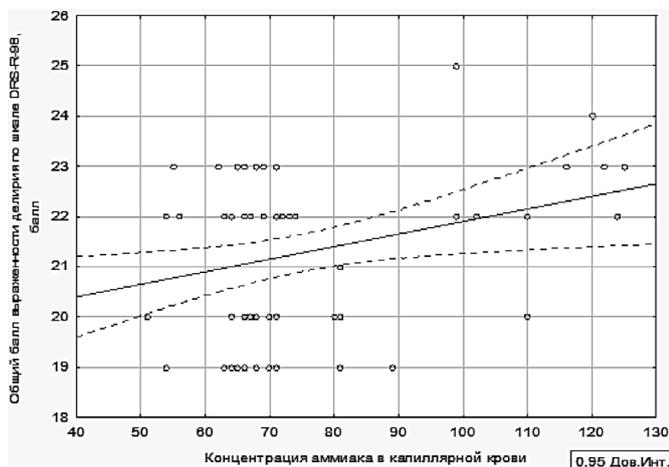


Рис. 1. Корреляционная связь гипераммониемии с общей выраженностью ДС у больных с ОТО 1,4-БД в 1-е сутки, по шкале DRS-R-98.

Fig. 1. Correlation of hyperammonemia with the overall severity of delirium syndrome in patients with acute severe 1,4-butanediol poisoning on day 1, according to the DRS-R-98 scale.

вания было установлено повышение концентрации аммиака, лактата в капиллярной крови и АСТ в крови в прямой связи с выраженностью ДС по шкале DRS-R-98 (рис. 1). У больных с выраженными признаками гипераммониемии наблюдали повышение уровня мочевины в крови до медианных значений в 1-й группе – 9 (8;12), во 2-й – до 9,6 (7; 12,6) ммоль/л в прямой связи с уровнем аммиака в капиллярной крови ($r = 0,79; p = 0,001$).

Следует отметить, что в обеих группах на 3-и сутки наблюдения уровень медианных значений свободного аммиака в крови в 1-й группе достиг 98 (85; 115), во 2-й – 95 (69; 110) мкмоль/л, что превышало нормааммиакемию (60 мкмоль/л) у большей части больных в два раза.

В 1-й группе на фоне использования аргинина глутамата в сочетании со стандартными методами интенсивной терапии к 5-м суткам

концентрация аммиака снизилась на 16,3%, до 82 (66; 87) мкмоль/л, в сравнении с 3-ми сутками наблюдения, к 7-м суткам – на 42,8%, до 56 (29; 62) мкмоль/л, в сравнении с 3-ми сутками и на 20,5%, в сравнении с 1-ми сутками. Положительная тенденция отмечалась и в клинической картине ДС, общий балл по шкале DRS-R-98 снизился к 5-м суткам на 18,3%, до 17,3 (14,1; 19,4) баллов, к 7-м суткам – на 33,4%, до 14,1 (10,5; 13,3) баллов.

Во 2-й группе сохранялись высокие показатели свободного аммиака в крови к 5-м суткам лечения, на фоне высокой активности трансаминаз и мочевины. Следует обратить внимание на снижение концентрации альбумина в крови в группе сравнения к 7-м суткам до 35,2 (34,2; 37,6) г/л. В данной группе делириозная симптоматика сохраняла свою активность вплоть до окончания 7-х суток лечения.

В группе с использованием аргинина глутамата тканевая гипоксия отчетливо выделялась в 1-е и 3-и сутки наблюдения, затем к 7-м суткам концентрация лактата снизилась до нормальных значений. В группе сравнения лактатацидоз наблюдали до 7-х суток. При межгрупповом сравнении в основной группе, уже начиная с 3-х суток от начала использования препарата, диагностировали наименьшую концентрацию лактата в капиллярной крови

Динамика показателей, отражающих эффективность проводимой терапии представлена в табл. 4 – на фоне терапии аргинина глутаматом удалось снизить длительность ДС до $7,57 \pm 3,2$ сут ($p = 0,012$), уменьшить выраженность постпсихотической астении и психоорганического синдромов, избежать летальных исходов. Осложнения ДС в обеих группах наблюдали в равных соотношениях, статистически не отличающихся между собой.

Изменения по шкале общего клинического впечатления (CGI-I) предоставлены на рис. 2.

Таблица 4 / Table 4

Динамика показателей, отражающих эффективность проводимой терапии
Dynamics of indicators reflecting the effectiveness of the therapy

Показатели	Группа больных		Достоверные различия, <i>p</i>
	1-я (n = 30)	2-я (n = 29)	
Длительность делирия, дни	7,57 ± 3,2	12,1 ± 5,5	0,012
Осложнения делирия, в % к общему количеству пациентов в группе	16,6	27,5	0,31
Летальный исход, в % к общему количеству пациентов в группе	3,4	0	0,30
Выраженность психоорганического синдрома на 7-е сутки обследования, по шкале MMSE, балл	24,3 ± 0,4	22,1 ± 0,5	0,1 · 10 ⁻³
Тяжёлая постпсихотическая астения (по Абрамовой Т.А., 2006), в % к общему количеству пациентов в группе	20	41,3	0,003

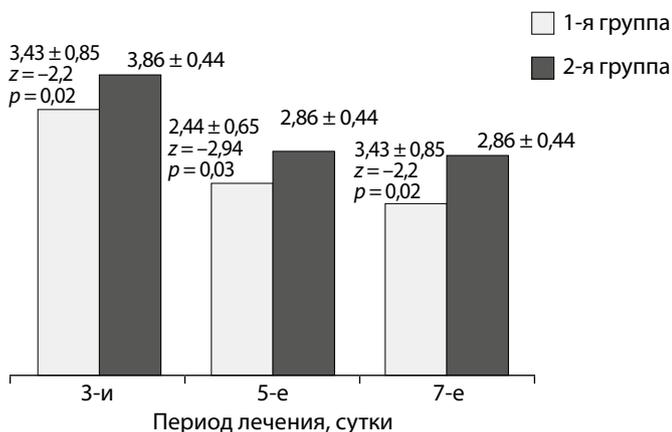


Рис. 2. Динамика средних значений баллов ($M \pm SD$) по шкале общего клинического впечатления (CGI-I) на фоне терапии аргинина глутаматом.

Fig. 2. Dynamics of mean scores ($M \pm SD$) on the Global Clinical Impression (CGI-I) scale during arginine glutamate therapy.

По результатам общего клинического впечатления, получили достоверные отличия, свидетельствующие об улучшении общего функционального состояния пациентов 1-й группы с 5-х суток лечения аргинина глутаматом, в сравнении со 2-й группой.

Таким образом, анализ лечения пациентов с ОТО 1,4-БД, осложнённым ДС позволил получить следующие результаты: наиболее часто у больных в первые сутки делирия диагностировали транзиторную гипераммониемию средней выраженности по классификации, предложенной Лазебник Л.Б. и соавт. (2019) [17] с синдромом печёночно-клеточной недостаточности; ДС отличался затяжным течением с выраженной стадией психоза; использование гепатопротектора на основе соединения аргинина и глутаминовой кислоты «Глутаргин» позволило скорректировать нарушения обменных процессов и значительно уменьшить длительность экзогенного психоза. Фактором повышения свободного аммиака в крови стал катаболизм белков, ведущий к снижению уровня альбумина

в крови к 7-м суткам наблюдения. Известно, что в интенсивно работающих мышцах гидролитическое дезаминирование приводит к гипераммониемии [18]. У больных с ДС диагностировали активное мышечное напряжение, беспокойное поведение, что на фоне гипоксии тканей приводило также к увеличению концентрации аммиака в капиллярной крови.

Проведение обзора других исследований, посвящённых изучению случаев формирования гипераммониемии у пациентов разного профиля, позволило выявить сопоставимость полученных результатов [19–21].

У больных с ДС в остром периоде наличие таких факторов, как высокая концентрация аммиака и лактата в крови является показателем дезорганизации обменных процессов [22] и приводит к белково-энергетической недостаточности и тяжёлому течению психоза.

Необходимо отметить, что изменения метаболических процессов явились причиной и постинтоксикационных осложнений, выражающихся в тяжёлой форме астении и формировании психоорганического синдрома, ярко выраженных в группе больных, не использующих аргинина глутамат.

Заключение

Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют высокую эффективность гепатопротектора на основе соединения аргинина и глутаминовой кислоты «Глутаргин» в отношении замедления прогрессирования клинического течения постинтоксикационного делирия при ОТО 1,4-БД.

Использование в терапии ДС аргинина глутамата в суточной дозе 4 г способствовало более быстрой нормализации показателей активности ферментов крови, обезвреживанию свободного аммиака, редукции клинических проявлений психоза, уменьшению выраженности астении и психоорганического синдрома в постпсихотический период.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 5, 6, 8, 10, 19–21 см. References)

- Бабанин А.А., Уланов В.С. Анализ смертельных отравлений психоактивными веществами в Республике Крым за 1993–2017 гг. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2019; 62(5): 54–7.
- Липанов Л.Л., Насыбуллин Г.М., Казанцев В.С. Распространённость потребления школьниками психоактивных веществ и многофакторный анализ причин приобщения к алкоголю и табаку. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2019; 1(70): 4–9.
- Лях А.О. Характеристика причин совершения преступлений в сфере незаконного оборота новых потенциально опасных психоактивных веществ. *Студенческий форум*. 2019; 5(56): 73–6.
- Синенченко А.Г., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Балабанова О.Л. Эпидемиология острых отравлений гамма-гидроксимасляной кислотой в Санкт-Петербурге (по данным многопрофильного стационара). *Токсикологический вестник*. 2021; 2: 34–40.
- Синенченко А.Г., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В. Оптимизация интенсивной терапии делириозного синдрома при отравлениях 1,4-бутандиолом. *Общая реаниматология*. 2020; 16(3): 85–93.
- Синенченко А.Г., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Савело В.Е., Антонова А.М. и др. Острое тяжёлое пероральное отравление 1,4-бутандиолом и этанолом с развитием коматозного состояния. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(3): 77–81.
- Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика и терапия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2016; 1: 44–53.
- Акалаев Р.Н., Шарипова В.Х., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. Нейротропные эффекты гепатопротекторов при отравлении алкоголем. *Общая реаниматология*. 2019; 15(4): 4–10. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-4-4-10>

13. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Различные варианты гипераммониемии в клинической практике. *Медицинский совет*. 2018; 14: 34–42.
14. Алексеенко С.А., Агеева Е.А., Полковникова О.П. Современные подходы к диагностике и лечению гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018; 2(7–1): 19–23.
15. Плотникова Е.Ю., Воросова О.А., Баранова Е.Н., Карягина М.С., Кравнов К.А. [и др.]. Работа в ночную смену и гипераммониемия у врачей. *Русский медицинский журнал*. 2021; 29(4): 49–52.
16. Ивницкий Ю.Ю., Шефер Т.В., Рейнюк В.Л. Перераспределение аммиака между пищеварительным трактом и кровью при моделировании алкогольной комы: роль в формировании летального исхода. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2010; 3: 34–7.
17. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Буверов Е.Ю., Долгушина А.И. и соавт. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 172(12): 4–23.
18. Плотникова Е.Ю., Макарова М.Р., Грачева Т.Ю. Возможности применения L-орнитина в спортивной медицине. *Спортивная медицина*. 2016; 4: 28–35.
22. Вялов С.С. Эндотоксины, аммиак, жировая болезнь и фиброз печени. *Доктор.Ру*. 2018; 7(151): 18–24. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-151-7-18-24>

REFERENCES

1. Babanin A.A., Ulanov V.S. Analysis of fatal poisoning by psychoactive substances in the Republic of Crimea for 1993–2017. *Sudebno-medicinskaja jekspertiza*. 2019; 62(5): 54–7. (in Russian)
2. Lipanov L.L., Nasybullin G.M., Kazancev V.S. The prevalence of psychoactive substance use by schoolchildren and a multifactorial analysis of the causes of exposure to alcohol and tobacco. *Proflakticheskaja i klinicheskaja medicina*. 2019; 1(70): 4–9. (in Russian)
3. Ljah A.O. Characteristics of the causes of crimes in the field of illegal trafficking of new potentially dangerous psychoactive substances. *Studencheskij forum*. 2019; 5(56): 73–6. (in Russian)
4. Sinenchenko A.G., Lodjagin A.N., Batocirenov B.V., Balabanova O.L. Epidemiology of acute poisoning with gamma-hydroxybutyric acid in St. Petersburg (according to the multidisciplinary hospital). *Toksikologicheskij vestnik*. 2021; 2: 34–40. (in Russian)
5. Busardò F.P., Jones A.W. Interpreting γ -hydroxybutyrate concentrations for clinical and forensic purposes. *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2019; 57(3): 149–63. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1519194>
6. Miró Ò, Galicia M., Dargan P., Dines A.M., Giraudon I., et al. Intoxication by gamma hydroxybutyrate and related analogues: Clinical characteristics and comparison between pure intoxication and that combined with other substances of abuse. *Toxicol Lett*. 2017; 277: 84–91.
7. Sinenchenko A.G., Lodjagin A.N., Batocirenov B.V. Optimization of intensive therapy of delirious syndrome in cases of 1,4-butanediol poisoning. *Obshhaja reanimatologija*. 2020; 16(3): 85–93. (in Russian)
8. Melson J., Kane M., Mooney R., McWilliams J., Horton T. Improving alcohol withdrawal outcomes in acute care. *Perm J*. 2014; 18(2): e141–5. <https://doi.org/10.7812/TPP/13-099>
9. Sinenchenko A.G., Lodjagin A.N., Batocirenov B.V., Savelo V.E., Antonova A.M., et al. Acute severe oral poisoning with 1,4-butanediol and ethanol with the development of a comatose state. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020; 120(3): 77–81. (in Russian)
10. Raposo Pereira F., McMaster M.T.B., Schellekens A., Polderman N., De Vries YD.A.T., et al. Effects of Recreational GHB Use and Multiple GHB-Induced Comas on Brain Structure and Impulsivity. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 166. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00166>
11. Pavlov Ch.S., Damulin I.V., Ivashkin V.T. Hepatic encephalopathy: pathogenesis, clinic, diagnosis and therapy. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 2016; 1: 44–53. (in Russian)
12. Akalaev R.N., Sharipova V.H., Stopnickij A.A., Hozhiev H.Sh. Neurotropic effects of hepatoprotectors in alcohol poisoning. *Obshhaja reanimatologija*. 2019; 15(4): 4–10. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-4-4-10> (in Russian)
13. Plotnikova E.Yu., Suhij A.S. Various variants of hyperammonemia in clinical practice 2018; 14: 34–42. (in Russian)
14. Alekseenko S.A., Ageeva E.A., Polkovnikova O.P. Modern approaches to the diagnosis and treatment of hyperammonemia in patients with chronic liver diseases at the pre-cirrhotic stage. *Russkij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie*. 2018; 2(7–1): 19–23. (in Russian)
15. Plotnikova E.Yu., Vorosova O.A., Baranova E.N., Karjagina M.S., Kravnov K.A., et al. Night shift work and hyperammonemia in doctors. *Rossijskij medicinskij zhurnal*. 2021; 29(4): 49–52. (in Russian)
16. Ivnickij Yu.Yu., Shefer T.V., Rejnjuk V.L. Redistribution of ammonia between the digestive tract and blood in the simulation of alcoholic coma: the role in the formation of a lethal outcome. *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija*. 2010; 3: 34–7. (in Russian)
17. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bueverov E.Ju., Dolgushina A.I., et al. The Russian consensus «Hyperammonemia in adults». *Eksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2019; 172(12): 4–23. (in Russian)
18. Plotnikova E.Yu., Makarova M.R., Gracheva T.Ju. The possibilities of using L-ornithine in sports medicine. *Sportivnaya medicina*. 2016; 4: 28–35. (in Russian)
19. Li Y., Zhou Q., Song J.N., Chen X.Z., Zhang X.Z., et al. Analysis of clinical prognosis in patients with non-hepatic hyperammonemia. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(3): e24157. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024157>
20. Sakusic A., Sabov M., McCambridge A.J., Rabinstein A.A., Singh T.D., et al. Features of Adult Hyperammonemia Not Due to Liver Failure in the ICU. *Crit Care Med*. 2018; 46(9): e897–903. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003278>
21. Yao Z.P., Li Y., Liu Y., Wang H.L. Relationship between the incidence of non-hepatic hyperammonemia and the prognosis of patients in the intensive care unit. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(45): 7222–31. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i45.7222> (in Russian)
22. Vjalov S.S. Endotoxins, ammonia, fatty liver disease and fibrosis. *Doktor.Ru*. 2018; 7(151): 18–24. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-151-7-18-24> (in Russian)

ОБ АВТОРАХ:

Лодягин Алексей Николаевич (Lodyagin Alexey Nikolaevich), доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела клинической токсикологии ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242, Санкт-Петербург. E-mail: andreysin2013@yandex.ru

Синенченко Андрей Георгиевич (Sinenchenko Andrey Georgievich), кандидат медицинских наук, руководитель отдела неотложной психиатрии, наркологии и психореабилитации ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242, Санкт-Петербург. E-mail: andreysin2013@yandex.ru.

Батоцыренов Баир Васильевич (Batotsyrenov Bair Vasilyevich), доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник отдела клинической токсикологии ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242, Санкт-Петербург. E-mail: bbair@mail.ru

Синенченко Георгий Иванович (Sinenchenko George Ivanovich), Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, преподаватель ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242, Санкт-Петербург. E-mail: andreysin2013@yandex.ru

