

Делирий при острых отравлениях 1,4-бутандиолом и его коррекция

А. Г. Синенченко^{1*}, Ч. Б. Батоцыренов², А. Н. Лодягин¹,
Г. И. Синенченко³, А. Л. Коваленко⁴

¹ НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе,

Россия, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России,
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

³ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

⁴ Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России,
Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1.

Delirium in Acute Poisoning with 1,4-Butanediol and Its Correction

Andrey G. Sinenchenko^{1*}, Chamit B. Batotsyrenov², Alexey N. Lodyagin¹,
Georgy I. Sinenchenko³, Alexey L. Kovalenko⁴

¹ I. I. Dzhanelidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine,
3 Budapeshtskaya Str., 192242 Saint-Petersburg, Russia

² Academician Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia,
6–8 Lev Tolstoy Str., 197022 Str. Petersburg, Russia

³ Kirov Military Medical Academy,

6 Academician Lebedev Str., 194044 St. Petersburg, Russia

⁴ Institute of Toxicology, Federal Medico-Biological Agency of Russia,
1 Bechtereva Str., 192242 Saint-Petersburg, Russia

Для цитирования: А. Г. Синенченко, Ч. Б. Батоцыренов, А. Н. Лодягин, Г. И. Синенченко, А. Л. Коваленко. Делирий при острых отравлениях 1,4-бутандиолом и его коррекция. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (6): 42–48. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-6-42-48> [На русск. и англ.]

Резюме

Делирий, как осложнение систематического употребления психоактивных веществ, остается одной из актуальных проблем реаниматологии, токсикологии и психиатрии. На сегодняшний день патогенетические механизмы формирования постинтоксикационного делирия у больных с отравлением 1,4-бутандиолом остаются малоизученными.

Цель исследования: выявить особенности клинического течения делирия у больных с отравлением 1,4-бутандиолом, а также оценить изменения системной гемодинамики, системы внешнего дыхания, жидкостных секторов организма на фоне проводимой терапии.

Материал и методы. Провели проспективное (рандомизация по методу лечения) исследование. Число пациентов мужского пола, в возрасте от 20 до 45 лет, с делирием при остром отравлении 1,4-бутандиолом составило 48 человек. Из них 24 пациентам в схеме лечения использовали сукцинат-содержащий препарат на основе янтарной кислоты в суточной дозе 40 мл, 24 пациента получали стандартную терапию без использования субстратных антигипоксантов. Изучали динамику течения делириозного синдрома, изменения показателей анаэробного метаболизма, системной гемодинамики, функции внешнего дыхания, объема жидкостных секторов. В диагностике использовали метод импедансометрии. Учитывали чувствительность прибора к помехам.

Результаты. На «пике» делирия (1–3-и сутки) диагностировали гипердинамический тип кровообращения, повышение системного артериального тонуса, разовой производительности сердца, усиление напряжения функции внешнего дыхания, метаболический лактат-ацидоз. Снижение объема общей жидкости и объема внеклеточной жидкости отчетливо наблюдали в период 1-х суток постинтоксикационного делирия на фоне повышенной проницаемости клеточных мембран. На 3-е сутки делирия отмечали уменьшение объема внутриклеточной жидкости и повышение объема внеклеточной жидкости. На фоне использования цитофлавина диагностировали уменьшение длительности постинтоксикационного делирия до 7,5 [6; 8] дней, более быструю коррекцию лактат-ацидоза, стабилизацию системы внешнего дыхания и стабилизацию проницаемости клеточных мембран к 5-м суткам. В группе сравнения делирий имел длительное (продолжительное) течение до 14 [11; 15] суток ($z=-5,9$; $p=1,1 \times 10^{-4}$), чаще наблюдали развитие осложнений в виде нозокомиальной пневмонии ($\chi^2=8,4$, $p<0,001$).

Адрес для корреспонденции:

*Андрей Георгиевич Синенченко
E-mail: andreysin2013@yandex.ru

Correspondence to:

*Andrey G. Sinenchenko
E-mail: andreysin2013@yandex.ru

Заключение. Выраженность делириозного синдрома при острых отравлениях 1,4-бутандиолом обуславливали метаболический лактат-ацидоз, изменения показателей системной гемодинамики и системы внешнего дыхания. Установлено положительное влияние включения в интенсивную терапию субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты на показатели кардио-респираторной системы, проницаемость клеточных мембран, водный баланс за счет ликвидации тканевой гипоксии и своевременного переключения тканей на аэробный метаболизм.

Ключевые слова: острое отравление, делириозный синдром, 1,4-бутандиол, гипоксия, цитофлавин

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» не являлось инициатором проведения исследования и не оказывало влияния на определение структуры исследования, анализ полученного материала, интерпретацию результатов и написание статьи.

Summary

Delirium complicating regular use of psychoactive substances remains one of the major issues of critical care, toxicology, and psychiatry. However, the pathogenetic mechanisms of delirium development in patients with 1,4-butanediol poisoning have been poorly studied until now.

The aim of the study was to reveal specific patterns of delirium in patients with 1,4-butanediol poisoning as well as to study the changes in systemic hemodynamic parameters, respiratory function, and body fluid compartments during the treatment.

Material and methods. The study was prospective and treatment-randomized. Forty-eight male patients aged 20 to 45 years with delirium and acute 1,4-butanediol poisoning were enrolled. Of them, 24 patients were administered with succinate-containing drug 40 ml daily, 24 patients received standard treatment without antihypoxic agents. We studied the evolution of delirium, changes in anaerobic metabolism parameters, systemic hemodynamics, respiratory function, and the volume of fluid compartments. Impedance measurement method adjusted for interference was used in the study.

Results. At the «peak» of delirium (days 1–3), the hyperdynamic circulation, increased systemic arterial tone, stroke output, respiratory function parameters, and metabolic lactate acidosis were recorded. A decrease in total fluid volume and extracellular fluid volume was clearly observed during day 1 of intoxication delirium along with increased permeability of cell membranes. On day 3 of delirium, a decrease in intracellular fluid volume and increase in extracellular fluid volume were noted. After the cytoflavin administration, shorter delirium duration (7.5 [6; 8] days), more rapid correction of lactate acidosis, stabilization of respiratory parameters and stabilization of cell membrane permeability by day 5 were found. In the control group, delirium persisted for up to 14 [11; 15] days ($z=-5.9$; $P=0.00011$) with more frequent development of complications such as nosocomial pneumonia ($\chi^2=8.4$, $P<0.001$).

Conclusion. The severity of delirium in acute poisoning with 1,4-butanediol was associated with metabolic lactate acidosis, changes in systemic hemodynamics and pulmonary function. A positive effect of adjunctive antihypoxic therapy with succinate-containing agent on cardio-respiratory parameters, cell membrane permeability, water balance due to elimination of tissue hypoxia and prompt switching to tissue aerobic metabolism has been found.

Keywords: acute poisoning, delirium, 1,4-butanediol, hypoxia, cytoflavin

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. NTFF POLYSAN LLC did not initiate the study and had no influence on the study design, analysis of the obtained data, interpretation of the results and writing the manuscript.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-6-42-48

Введение

Постинтоксикационный делирий (ПД) является тяжелым осложнением систематического употребления психоактивных веществ и одним из основных факторов повышенного риска летального исхода, что обуславливает актуальность работы [1–6].

Исследования показали, что ПД, в первую очередь, обусловлен нарушением функции нейромедиаторов, на что указывает корреляционная связь между высоким уровнем дофамина в крови у больных с интенсивностью основных симптомов делирия [7–9]. В свою очередь, с чрезмерным выбросом нейромедиатора уче-

ные связывают и гипоксию тканей, определяющую тяжесть соматического состояния [10, 11]. Несмотря на то, что нейромедиаторной теории придерживается большинство авторов, полного понимания механизмов формирования делирия нет [12].

На сегодняшний день особое внимание при изучении особенностей течения ПД отводится больным с хроническим алкоголизмом, о чем свидетельствуют литературные данные [13–15].

Современная реальность, демонстрируя появление на «нелегальном рынке» новых веществ с наркотическим эффектом и их прекурсоров, закономерно указывает и на увеличение количества случаев острых отравле-

ний веществами данного класса [16–18]. В настоящее время в мегаполисах преобладают отравления прекурсорами гамма-гидроксиоксимасляной кислоты (ГОМК) (1,4-бутандиолом (1,4-БД), гамма-бутиролактоном), доступные к приобретению через интернет-ресурсы [19, 20].

1,4-БД относится к промышленным спиртам [21]. Последствия систематического употребления 1,4-БД приводят к широкому спектру психических и соматических расстройств, резистентных к стандартным методам терапии и психотропным препаратам [22–24].

На наш взгляд, для разработки эффективных методов лечения больных с отравлением 1,4-БД, осложненным ПД, необходимо учитывать изменения системной гемодинамики, функции внешнего дыхания и жидкостных секторов. Наиболее доступным и доказанным методом их диагностики остается биоимпедансный анализ, основанный на измерении электрической проводимости различных тканей тела и импедансометрическом определении кровотока [25, 26]. Следует заметить, что в доступной литературе отсутствуют сведения о применении данного метода диагностики у больных с отравлением 1,4-БД, осложненным делирием на фоне проводимой терапии, что определяет новизну настоящего исследования.

Цель исследования — выявить особенности клинического течения делирия у больных с отравлением 1,4-бутандиолом, а также оценить изменения системной гемодинамики, системы внешнего дыхания, жидкостных секторов организма на фоне проводимой терапии.

Материал и методы

Провели проспективное (рандомизация по методу терапии) исследование. В исследование вошли пациенты отделения реанимации интенсивной терапии (ОРИТ) мужского пола в возрасте от 20 до 45 лет (основная группа) ($n=48$) с острым отравлением 1,4-БД, осложненным делирием.

Пациентов основной группы разделили на две группы в зависимости от тактики проводимого лечения. В первую группу I ($n=24$) вошли пациенты, в интенсивную терапию которых был включен цитофлавин (ООО НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург) по 20 мл два раза в сутки в разведении на 10% растворе глюкозы, с промежуточным введением равным 10 часов. Во вторую группу II ($n=24$) включили пациентов, в стандартную схему лечения которых не входил цитофлавин и другие субстратные антигипоксанты. Медианный возраст больных I группы составил 29,5 [26; 35], II — 31,5 [26; 37] лет.

Исследования больных проводили в период 1-х, 3-х, 5-х и 7-х суток с момента диагностики ПД в утреннее время. Инструментальные методы включали: определение наличия ГОМК в биологических средах по данным газового хроматографа с масс-спектрометрическим детектором GCMS-QP2010 SE (Shi-

madzu, Япония); измерение системной гемодинамики с оценкой ударного и сердечного индексов (УИ, СИ), коэффициента резерва (КР), отражающего минутный объем кровообращения, показателя системного артериального тонуса (КИТ), показателя напряженности дыхания (ПНД), индекса тяжести (ИТ), отражающего проницаемость клеточных мембран (ПКМ) методом интегрально-торакальной реографии по М. И. Тищенко (1973) и Б. Б. Шрамеку (1994); электрических эквивалентов объемов общей жидкости (ООЖ), внеклеточной жидкости (ВнеКЖ) и внутриклеточной жидкости (ВнутКЖ) методом интегральной двухчастотной импедансометрии с помощью компьютеризированного аппаратно-программного комплекса «Диамант — v.11.06.2018 г.» (ЗАО «Диамант», Санкт-Петербург). Индекс тяжести рассчитывали исходя из должных значений импедансов на применяемых частотах, как процент-отношение импеданса на частоте 28 КГц/115 КГц (при значениях ИТ равных 83,3% и меньше ПКМ рассматривали как высокую, при 88,3% и выше — как низкую). Режим кровообращения по показателю КР устанавливали: нормодинамический (от 90 до 110%), гипердинамический ($>110\%$) и гиподинамический ($<90\%$).

Лабораторные методы включали в себя оценку газового и кислотно-основного состояния артериальной крови с помощью анализатора — COBAS B221 (Roche, Германия), концентрации лактата в капиллярной крови с использованием портативного биохимического анализатора Accutrend Plus (Roche Diagnostics, Германия).

Уровень сознания оценивали по шкале комы Глазго (Teasdale G. M., Jennett B. J., 1974), тяжесть ПД — по данным психометрической шкалы DRS-R-98 (Trzepacz и др., 1988). Диагноз ПД соответствовал международной классификацией болезни 10 пересмотра (WHO, 1992).

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

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в программе Statistica for Windows (версия 10). Данные представили в виде медианы (Me), 25–75 перцентилей [Q_{25} ; Q_{75}]. Для изучения динамики изменений параметров внутри групп использовали непараметрический метод — критерий Уилкоксона, для проведения межгрупповых сравнений использовали непараметрический критерий — U -критерий Манна-Уитни. Различия между изучаемыми признаками считали значимыми, если p составлял 95 и более процентов ($p<0,05$). Для сравнения количественных показателей использовали непараметрический корреляционный анализ (ρ -Спирмена). Качественные признаки сравнивали с помощью критерия Пирсона Хи-квадрат (χ^2) с поправкой на непрерывность. Для связи между определенным исходом и фактором риска применяли расчет отношения шансов (OR) с верхним и нижним 95% доверительным интервалом (95%CI).

Результаты и обсуждение

Тяжесть состояния больных с острым отравлением 1,4-БД при поступлении обуслав-

Таблица 1. Влияние вида терапии на системную гемодинамику и функционирование системы внешнего дыхания больных с острым отравлением 1,4-БД, осложненным делирием, Me [Q25; Q75].

Показатель	Группа	Значения показателя в группах в различные сутки лечения			
		1-е	3-и	5-е	7-е
УИ, мл×м ⁻²	I	50,6 [43,1; 51,6]	53,7 [45,5; 57,5] <i>p=0,02*</i>	44,8 [33,7; 47,1] <i>p=0,001*; p=0,02#</i>	40,7 [38,1; 49,2] <i>p=0,001*; p=0,03#</i>
	II	49,8 [43,3; 54,1]	56,9 [46,2; 51,3] <i>p=0,001*</i>	50,3 [42,6; 51,1] <i>p=0,03*</i>	44,4 [40,8; 50,1] <i>p=0,001*</i>
СИ, л×мин ⁻¹ ×м ⁻²	I	4,5 [2,9; 6,1]	4,8 [2,5; 6,5]	3,9 [2,4; 4,3] <i>p=0,02*; p=0,03#</i>	3,4 [3,2; 3,9] <i>p=0,02*</i>
	II	4,3 [3,2; 5,6]	4,5 [3,2; 5,4]	4,2 [2,3; 5,1]	3,6 [3,7; 4,1] <i>p=0,03*</i>
КР, %	I	119,1 [101,1; 123,1]	124,1 [117,5; 134,1] <i>p=0,04*</i>	105,6 [97,9; 106,3] <i>p=0,03*; p=0,001#</i>	109,2 [98,2; 104,4] <i>p=0,03*</i>
	II	116,7 [111,1; 121,1]	129,4 [108,1; 136,7] <i>p=0,04*</i>	112,3 [95,4; 116,6]	110,7 [104,5; 117,7] <i>p=0,04*</i>
КИТ, у. е.	I	82,9 [76,2; 83,3]	80,7 [80,2; 80,8] <i>p=0,04*; p=0,03#</i>	75,6 [74,1; 78,4] <i>p=0,01*; p=0,001#</i>	77,7 [76,1; 75,3] <i>p=0,02*; p=0,04#</i>
	II	82,6 [74,2; 83,2]	83,4 [82,1,4; 84,6] <i>p=0,04*</i>	81,8 [76,1; 82,7]	79,5 [76,6; 80,4] <i>p=0,02*</i>
ПНД, у. е.	I	44,2 [27,5; 54,8]	54,5 [29,7; 51,1] <i>p=0,001*; p=0,04#</i>	28,8 [21,4; 29,6] <i>p=1,4×10⁻⁴; p=0,04#</i>	24,3* [24,1; 25,9] <i>p=1,2×10⁻⁴; p=0,03#</i>
	II	43,5 [24,6; 53,9]	56,7 [34,6; 64,6] <i>p=0,002*</i>	30,8 [24,6; 31,9] <i>p=1,4×10⁻⁴*</i>	30,6 [24,1; 31,5] <i>p=1,4×10⁻⁴*</i>

Примечание. УИ, СИ — ударный и сердечный индексы; КР — коэффициент резерва; КИТ — коэффициент интегральной тоничности; ПНД — показатель напряженности дыхания; * — статистически значимые различия внутри группы; # — статистически значимые различия между I и II группами.

Таблица 2. Влияние вида терапии на водно-электролитный баланс больных с острым отравлением 1,4-БД, осложненным делирием, Me [Q25; Q75].

Показатель	Группа	Значения показателя в группах в различные сутки лечения			
		1-е	3-и	5-е	7-е
ВнуКЛ, %	I	+2,1 [+1,1; +2,7]	-3,3 [-2,3; -3,9]	+1,1 [-0,7; +1,9]	+0,8 [+0,1; +2,2]
	II	+2,7 [+1,7; +2,9]	-3,5 [-2,2; -4,1]	-3,9 [-2,3; -4,5]	+0,2 [-0,8; +2,6]
ВнеКЖ, %	I	-3,8 [-0,8; -4,9]	+3,9 [+4,8; +3,2]	+1,5 [+1,5; +1,8]	+1,3 [+0,8; +1,7]
	II	-3,7 [-1,1; -4,5]	+4,1 [+4,5; +3,8]	+0,2 [-5,1; +3,4]	+1,1 [+1,3; +1,7]
ООЖ, %	I	-4,9 [-2,2; -5,1]	-2,7 [-2,1; -3,9]	+1,2 [+1,1; +2,1]	+2,6 [+1,3; +3,1]
	II	-4,6 [-1,5; -4,8]	-3,1 [-2,7; -4,4]	-0,7 [-4,3; +1,1]	+0,5 [+0,3; +3,1]
ОК, мОсм/л	I	278,5 [272,5; 281,2]	279,5 [273,5; 284,7]	279,4 [272,5; 282,3]	286,7 [279,5; 289,2] <i>p=0,02*</i>
	II	275,5 [272,5; 281,2]	276,3 [269,1; 283,2]	275,2 [274,5; 284,5]	281,2* [270,1; 281,3] <i>p=0,002*</i>
Cl, ммоль/л	I	98,1 [95,1; 100,5]	94,3 [94,7; 97,7] <i>p=0,04*</i>	98,9 [95,1; 99,1]	98,4 [95,7; 99,1]
	II	96,6 [94,1; 99,4]	95,3 [94,9; 96,6] <i>p=0,04*</i>	97,2 [95,6; 97,4] <i>p=0,03*</i>	98,1 [96,4; 99,7] <i>p=0,03*</i>
K, ммоль/л	I	3,5 [3,2; 3,9]	3,5 [3,1; 4,0]	4,7 [3,6; 4,9] <i>p=0,001*</i>	4,6 [4,2; 4,7] <i>p=0,001*</i>
	II	3,7 [3,1; 3,5]	3,9 [3,5; 4,4] <i>p=0,04*</i>	4,3 [3,9; 4,4] <i>p=0,03*</i>	4,4* [3,5; 4,5] <i>p=0,02*</i>
Na, ммоль/л	I	139,2 [137,1; 141,6]	139,2 [139,1; 142,3]	138,1 [136,1; 140,2]	140,4* [136,8; 142,1] <i>p=0,03*</i>
	II	138,4 [135,9; 140,2]	136,8 [134,4; 141,5]	135,8 [135,2; 137,8]	141,2* [130,1; 143,9] <i>p=0,03*</i>

Примечание. ВнутКЖ — электрический эквивалент внутриклеточной жидкости (в % к должным значениям); ВнеКЛ — электрический эквивалент внеклеточной жидкости; ООЖ — электрический эквивалент объема общей жидкости; ОК — осмолярность крови; * — статистически значимые различия внутри группы.

ливали токсическая энцефалопатия с угнетения сознания до уровня комы I (по шкале Глазго — 7,7±0,48 баллов).

ПД диагностировали через 8 [6,3; 9,8] часов от периода поступления больных. В табл. 1–3 представили внутригрупповые и межгрупповые сравнения основных исследуемых лабораторных и инструментальных показателей.

В 1-е сутки тяжесть состояния пациентов с ПД определяли метаболический лактат-ацидоз, гипердинамический режим кровообращения, повышение СИ I до 4,5 и СИ II до 4,3 л×мин⁻¹×м⁻², УИ I и УИ II до 50,6 и 49,8 мл×м⁻², соответственно, КИТ I до 82,9, КИТ II до 82,6 ед, ПНД I до 44,2 и ПНД II до 43,5 ед (табл. 1). В клинической картине острого периода ПД диагностировали при-

знаки аллопсихической дезориентировки, растерянное, беспокойное поведение, выраженное тревожное состояние с мимикой «ужаса» на лице. Галлюцинаторные переживания в развернутый психотический период характеризовали «образы устрашающего, пугающего содержания», которые имели «сценopodobный, насильственный характер». Преобладали антропоморфные «дразнящие» зрительные истинные галлюцинации, «подманивающие поближе к себе», либо «приближающиеся к больному на максимально близкое расстояние». Больные совершали многократные попытки «перекричать» мнимых «собеседников», совершали защитные действия, пытались закрыться руками, «отстранить их от себя».

В 1–3-и сутки отмечали изменения состояния жидкостных секторов. В обеих группах в 1-е сутки преобладали внеклеточная дегидратация (ДГ) (уменьшение ВнеКЖ I на 3,8 и ВнеКЖ II на 3,7%), на фоне потери ООЖ до 4,9 и 4,6% (табл. 2), соответственно, гипоосмолярности плазмы, низкого содержания электролитов в крови, относительной внутриклеточной гипергидратации. Однако клинически обращали на себя внимание сухость кожных покровов, особенно в подмышечных и паховых областях, сухость языка, тахикардия до 115,6 [105,3; 119,9] в минуту, тахипноэ — 23 [21; 24] в минуту, угнетения перистальтики кишечника. С парезом кишки и, как следствие, задержки пассажа кишечного содержимого в результате гипертонуса симпатической нервной системы связывали дисбаланс водных секторов и ДГ организма [27].

На пике выраженности метаболического лактат-ацидоза и психотической симптоматики (3-и сутки наблюдения) при низком осмотическом давлении плазмы, относительно стабильном уровне электролитов крови, отмечали

повышение объема ВнекЛЖ I и II на 3,9 и 4,1%, соответственно, и снижение ООЖ I и II на 2,7 и 3,1%, соответственно. В клинической картине наблюдали психомоторное возбуждение и выраженные сомато-вегетативные нарушения в виде гипертермии до 37,2 [37,1; 37,4]°C, тахипноэ до 25 [23; 26] в минуту, гипергидроза, которые являлись причиной как общей ДГ, так и перераспределения клеточной жидкости во внеклеточный сектор, что подтверждают данные полученные Гончаровым В. Н. и соавт., (2019) [28].

На фоне введения цитофлавина в I группе отмечали гемодинамический эффект в виде снижения СИ и УИ к 5-м суткам на 13,3 и 11,4%, а к 7-м на 24,4 и 19,5%, в сравнении с первыми сутками ПД. Нормализацию производительности сердца, режима кровообращения наблюдали на фоне снижения КИТ, что доказывало положительное влияние препарата на тонус сосудов, в том числе, за счет его опосредованного седативного эффекта, описанного Дерюгиной А. В. и Грачевой Е. А., (2020) [29]. Обнаружили прямую связь динамики показателей СИ и УИ с изменением динамики тяжести ПД (РСИ=0,32, $p=0,03$; РУИ=0,24, $p=0,04$). Во II группе похожих результатов не отмечали, значимое снижение СИ и УИ диагностировали только к 7-м суткам лечения.

Показатель напряженности дыхания в I группе менялся в прямой зависимости от выраженности лактат-ацидоза ($R=0,41$, $p=0,02$). Снижение концентрации лактата в капиллярной крови установили в данной группе к 3-м суткам лечения на 28,2%, к 5-м и 7-м на 46,1% и 81%, соответственно. В группе сравнения гиперлактатемия сохранялась вплоть до 7-х суток (табл. 3). В клинической картине у больных основной группы наблюдали уменьшение

Таблица 3. Влияние вида терапии на лабораторные показатели, общую выраженность делирия и проницаемость клеточных мембран больных с острым отравлением 1,4-БД, осложненным делирием, Me [Q25; Q75].

Показатель	Группа	Значения показателя в группах в различные сутки лечения			
		1-е	3-и	5-е	7-е
Лактат, ммоль/л	I	3,9 [3,4; 4,1]	2,8 [3,4; 3,9] $p=0,04^*$; $p=0,002^{\#}$	2,1 [1,9; 2,3] $p=0,001^*$; $p=1,1 \times 10^{-4\#}$	0,74 [1,1; 0,9] $p=1,3 \times 10^{-4^*}$; $p=1,1 \times 10^{-4\#}$
	II	3,8 [3,1; 4,2]	4,3 [3,7; 4,9] $p=0,02^*$	4,23 [7; 4,6] $p=0,02^*$	2,7 [1,8; 2,9] $p=0,001^*$
рН, ед	I	7,27 [7,2; 7,3]	7,37 [7,2; 7,4] $p=0,04^*$	7,41 [7,3; 7,4] $p=0,03^*$	7,41 [7,4; 7,4] $p=0,03^*$
	II	7,29 [7,2; 7,3]	7,29 [7,2; 7,3] $p=0,02^{\#}$	7,37 [7,2; 7,4] $p=0,001^*$	7,4 [7,3; 7,4] $p=0,001^*$
DRS-R-98, балл	I	22,5 [22,1; 24,1]	23,3 [22,1–24,2] $p=0,04^*$; $p=0,02^{\#}$	17,3 [14,1–19,4] $p=0,001^*$; $p=0,01^{\#}$	12,1 [10,5–13,3] $p=1,1 \times 10^{-4^*}$; $p=0,001^{\#}$
	II	23,7 [18,6–23,9]	24,9 [19,1–24,1] $p=0,04^*$	20,1 [19,1–21,1] $p=0,02^*$	18,8 [16,4–19,7] $p=0,001^*$
ИТ, %	I	81,7 [79,8; 82,5]	82,3 [78,1; 82,6]	88,9 [86,3; 89,9] $p=0,001^*$	89,6 [86,8; 89,6] $p=0,001^*$
	II	81,4 [78,9; 82,6]	79,8 [77,7; 80,1] $p=0,001^*$; $p=0,04^{\#}$	82,2 [81,7; 83,9] $p=0,001^{\#}$	87,7 [86,9; 91,3] $p=0,001^*$; $p=0,04^{\#}$

Примечание. DRS-R-98 — шкала оценки тяжести делирия; ИТ — индекс тяжести; * — статистически значимые различия внутри группы; # — статистически значимые различия между группами.

выраженности психотической симптоматики, статистически значимое снижение общего балла по шкале DRS-R-98 к 5-м суткам лечения на 23,1%, к 7-м суткам на 46,2%, в сравнении с первыми сутками. Во II группе к 5-м и 7-м сутками выраженность делириозной симптоматики была значительно более выражена.

Необходимо отметить, что по мере уменьшения психотической симптоматики и лактата-ацидоза на фоне использования цитофлавина наблюдали восстановление баланса в жидкостных секторах с равномерным восполнением объема как ВнукЛЖ, так и ВнелЛЖ. В 5-е сутки установили увеличение ООЖ до 1,2%, к 7-м — до 2,6%. Во второй группе в 5-е сутки похожих изменений не отмечали. На фоне гиперлактатемии наблюдали дефицит ООЖ и внелеточную ДГ в 25% случаях до 4,3 и 5,1%, внутриклеточную ДГ до -4,5% в 75% случаях.

В ходе последующего статистического анализа не удалось установить статистически значимых межгрупповых различий среди больных I и II группы в осмотическом давлении плазмы и содержании электролитов крови на 5-е и 7-е сутки наблюдения.

При исследовании ИТ, отражающего проницаемость клеточных мембран, исходя из должных и измеренных значениях импеданса, выявили различия между группами.

Начиная с 5-х суток лечения в I группе установили увеличение медианных значений ИТ на 8,8%, к 7-м на 9,6%, что указывало на восстановление ПКМ. Отмечали высокую ПКМ у больных II группы ($\chi^2=5,8$, $p=0,008$), обратную зависимость ИТ от выраженности гиперлактатемии ($R=-0,39$, $p=0,02$). В группе сравнения диагностировали восстановление ПКМ только к 7-м суткам терапии. Полученные результаты согласуются с данными исследований, свидетельствующих об изменении мембраны клетки и внутриклеточных молекулярных нарушениях в условиях гипоксии [30].

В основной группе длительность нахождения больных с ПД составила 7,5 [6; 8] дней, в группе сравнения — 14 [11; 15] дней ($z=-5,9$; $p=1,1 \times 10^{-4}$).

В ходе исследования течение ПД осложнилось развитием нозокомиальной пневмонии в I группе в 7,4% (2), во II группе в 28,5% (9) случаях ($\chi^2=4,6$, $p=0,03$). Таким образом, у группы больных с ПД, в схеме лечения которых не использовали цитофлавин, риск развития осложнений в виде нозокомиальной пневмонии был выше на 83,6%, чем в группе с использованием цитофлавина (OR I=0,07 [0,02–0,29CI], $p=0,04$; OR II=0,47 [0,26–0,85CI], $p=0,04$).

Заключение

Пик выраженности клинических проявлений ПД у больных с отравлением 1,4-БД приходится на период 1–3-х суток и проявляется преобладанием в клинической структуре сложной психотической симптоматики. Длительное (продолжительное) течение ПД обуславливали метаболический лактат-ацидоз, нарушения системной гемодинамики и функции внешнего дыхания. Метаболические нарушения при ПД сопровождали: гипердинамический вариант кровообращения, повышение показателей разовой производительности сердца, выраженное напряжение функции внешнего дыхания, повышение ПКМ, изменения жидкостных секторов (в зависимости от интенсивности психотической симптоматики и гиперлактатемии).

Важно отметить, что использование субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты (цитоплафина) в суточной дозировке 40 мл в более короткие сроки позволило уменьшить выраженность ПД, снизить риск развития осложнений, за счет предотвращения гипоксии тканей, стабилизации системной гемодинамики, функции внешнего дыхания и проницаемости клеточных мембран.

Литература

1. Sørensen H.J., Holst C., Knop J., Mortensen E.L., Tolstrup J.S., Becker U. Alcohol and delirium tremens: effects of average number of drinks per day and beverage type. *Acta Psychiatr Scand.* 2019; 139 (6): 518–525. DOI: 10.1111/acps.13006. PMID: 30697683.
2. Schifano F, Napoletano E, Chiappini S., Guirguis A., Corkery J.M., Bonaccorso S., Ricciardi A., Scherbaum N., Vento A. New/emerging psychoactive substances and associated psychopathological consequences. *Psychol Med.* 2021; 51 (1): 30–42. DOI: 10.1017/S0033291719001727. PMID: 31327332.
3. Martinotti G., Negri A., Schiavone S., Montemiro C., Vannini C., Baroni G. Club Drugs: Psychotropic Effects and Psychopathological Characteristics of a Sample of Inpatients. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 879. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00879. PMID: 33110412.
4. Orsolini L., Chiappini S., Papanti D., De Berardis D., Corkery J.M., Schifano F. The Bridge Between Classical and «Synthetic»/Chemical Psychoses: Towards a Clinical, Psychopathological, and Therapeutic Perspective. *Front Psychiatry.* 2019; 10: 851. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00851. PMID: 31849723.
5. Мурунов А.В. Алкогольный делирий: ранняя диагностика и принципы интенсивной терапии. Обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии имени А.И.Салтанова.* 2020; (1): 53–65. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-1-53-65.
6. Бибикова Ж.Б., Заровный К.В., Каражигитова С.М. Эпидемиологические и клинические данные об алкогольных психозах в Карагандинской области. *Наркология.* 2020; 19 (8): 33–40. DOI: 10.25557/1682-8313.2020.08.33-40.
7. Boettger S., Jenewein J., Breitbart W. Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. *Palliat Support Care.* 2015; 13 (4): 1079–1085. DOI: 10.1017/S1478951514001059. PMID: 25191793.
8. Thom R.P., Mock C.K., Teslyar P. Delirium in hospitalized patients: Risks and benefits of antipsychotics. *Cleve Clin J Med.* 2017; 84 (8): 616–622. DOI: 10.3949/ccjm.84a.16077. PMID: 28806160.
9. Ramirez-Bermúdez J., Perez-Neri I., Montes S., Nente F., Ramirez-Abascal M., Carrillo-Mezo R., Pérez-Esparza R., Soto-Hernandez J.L., Espinola-Nadurille M., Bayliss L., De Jesus Flores Rivera J., Rios C. Dopaminergic Hyperactivity in Neurological Patients with Delirium. *Arch Med Res.* 2019; 50 (8): 477–483. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.11.002. PMID: 32018069.
10. Maldonado J.R. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013; 21 (12): 1190–1222. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.09.005.
11. Новиков В.Е., Катунина Н.П. Фармакология и биохимия гипоксии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2002; 1 (2): 73–87.

12. Заболотских И.Б., Бутров А.В., Гробец Е.С., Григорьев Е.В., Лебединский К.М., Лубнин А.Ю. и др. Периперационное ведение пациентов с алкогольной зависимостью. *Анестезиология и реаниматология*. 2018; 1 (2): 91–101. DOI: 10.17116/anaesthesiology201801-02191.
13. Melson J., Kane M., Mooney R., McWilliams J., Horton T. Improving alcohol withdrawal outcomes in acute care. *Perm J*. 2014; 18 (2): e141–5. DOI: 10.7812/TPP/13-099. PMID: 24867561.
14. Long D., Long B., Koefman A. The emergency medicine management of severe alcohol withdrawal. *Am J Emerg Med*. 2017; 35 (7): 1005–1011. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.02.002. PMID: 28188055.
15. Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Ботоцаренов Б.В., Лоладзе А.Т., Баранов Д.В., Неженцева И.В. Оптимизация интенсивной терапии алкогольного делирия. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (5): 25–33. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-5-25-33
16. Vari M.R., Mannocchi G., Tittarelli R., Campanozzi L.L., Nittari G., Feola A., Umani Ronchi F., Ricci G. New Psychoactive Substances: Evolution in the Exchange of Information and Innovative Legal Responses in the European Union. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (22): 8704. DOI: 10.3390/ijerph17228704. PMID: 33238595.
17. Luethi D., Liechti M.E. Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. *Arch Toxicol*. 2020; 94 (4): 1085–1133. DOI: 10.1007/s00204-020-02693-7. PMID: 32249347.
18. Engelhardt P., Krzyżanowski M., Piotrowski P., Borkowska-Sztacharńska M., Wasilewska A., Kowalkowski T. Characteristics of psychiatric inpatients diagnosed with mental and behavioral disorders caused by psychoactive substances (F11-19 block), with a focus on NPS and psychiatric co-morbidities. *Int J Occup Med Environ Health*. 2020; 33 (2): 125–136. DOI: 10.13075/ijomh.1896.01495. PMID: 31942874.
19. Синенченко А.Г., Лодягин А.Н., Шилов В.В., Ботоцаренов Б.В., Балабанова О.Л., Шикалова И.А. Анализ структуры острых отравлений современными психоактивными веществами. *Гигиена и санитария*. 2020; 99 (6): 569–774. DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-6-569-574.
20. Neu P. Course and complications of GHB detoxification treatment: a 1-year case series. *Nervenarzt*. 2019; 90 (5): 509–515. PMID: 30362026 DOI: 10.1007/s00115-018-0636-8.
21. Журавлев В.И. Диэлектрические свойства многоатомных спиртов. 1,4-бутандиол. *Журнал физической химии*. 2015; 89 (12): 1867–1876. DOI: 10.7868/S0044453715120353.
22. Ракитин С.А., Усов Г.М. Типология психотических расстройств, развившихся на фоне употребления современных синтетических психоактивных веществ. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2020; 22 (6): 31–36.
23. Синенченко А.Г., Лодягин А.Н., Ботоцаренов Б.В. Метаболические нарушения при делириозном синдроме у больных с острым отравлением гамма-гидроксикислотами. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В.Склифосовского*. 2020; 9 (2): 2010–2014. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-2-210-214.
24. Beck R., Matanović S.M., Zibar L. Gamma-hydroxybutyric acid, gamma-butyrolactone, and 1,4-butanediol addiction: a serious health threat. *Arch Hig Rada Toksikol*. 2019; 70 (2): 149–150. DOI: 10.2478/aiht-2019-70-3295. PMID: 31246568.
25. Васильева Р.М. Реография-неинвазивный метод исследования кровообращения у детей и взрослых: успехи и перспективы. *Физиология человека*. 2017; 43 (2): 125–136. DOI: 10.7868/S0131164617020163.
26. Кравец О.В. Сравнительный анализ волеического состояния при разных режимах инфузионной терапии у больных среднего хирургического риска с острой абдоминальной патологией. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*. DOI: 10.25284/2519-2078.2 (87).2019.171011.
27. Соловьев И.А., Колонув А.В. Послеоперационный парез кишечника-проблема абдоминальной хирургии. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова*. 2013; 8 (2): 112–118.
28. Гончаров В.Н., Софронов А.Г., Скворцов В.Ю. Динамика изменений водных секторов у пациентов с алкогольным делириозным синдромом. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019; 4 (2): 49–51. DOI: 10.31363/2313-7053-2019-4-2-49-51
29. Дерюгина А.В., Грачева Е.А. Эффективность цитофлавина при экспериментальной артериальной гипертензии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020; 83 (2): 8–11. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-2-8-11
30. Ветош А.Н. Взаимодействие кислородчувствительных механизмов в клетке. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2019; 3: 52–62. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-3-52-62.

Поступила 26.04.21, принята в печать 10.11.21