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

**ВЛИЯНИЕ ГИПЕРАММОНИЕМИИ НА ТЕЧЕНИЕ ДЕЛИРИОЗНОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТРЫХ ТЯЖЕЛЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ 1,4-БУТАНДИОЛОМ И СПОСОБЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ**

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

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

**EFFECT OF HYPERAMMONIEMIA ON THE COURSE OF DELIRIOUS SYNDROME IN ACUTE SEVERE POISONING WITH 1,4-BUTANDIOL AND METHODS OF ITS CORRECTION**

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

Лодягин Алексей Николаевич (Lodyagin Aleksei Nikolaevich), доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела клинической токсикологии ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242,Санкт-Петербург. [https://orcid.org/0000-0002-8672-2906 ID6507598514](https://orcid.org/0000-0002-8672-2906%20%20ID6507598514)

Синенченко Андрей Георгиевич (Sinenchenko Andrej Georgievich), кандидат медицинских наук, руководитель отдела неотложной психиатрии, наркологии и психореабилитации ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242,Санкт-Петербург, [andreysin2013@yandex.ru](mailto:andreysin2013@yandex.ru). [https://orcid.org/0000-0003-2815-3108 ID57215990021](https://orcid.org/0000-0003-2815-3108%20ID57215990021)

Батоцыренов Баир Васильевич (Batocyrenov Bair Vasil'evich), доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник отдела клинической токсикологии ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242,Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-4954-8977>

Синенченко Георгий Иванович (Sinenchenko Georgy Ivanovich), Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, преподаватель ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242,Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-5659-781Х>

**Введение.** В статье представлена оценка влияния гипераммониемии на течение делириозного синдрома при острых тяжелых отравлениях 1,4-бутандиолом и способы ее коррекции. **Цель исследования**: провести анализ влияния свободного аммиака на выраженность делирия при острых тяжелых отравлениях 1,4-бутандиолом и разработать методы коррекции гипераммониемии.

**Материалы и методы*.*** В ходе работы проведено проспективное обследование 59 пациентов мужского пола в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст составил – 29,2 ± 4,47 лет) отделения реанимации и интенсивной терапии центра лечения острых отравлений ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе с острыми тяжелыми отравлениями 1,4-бутандиолом, осложненные 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 синдром печеночно-клеточной недостаточности. Фактором повышение свободного аммиака в крови стал катаболизм белков и гипоксия тканей. Использование гепатопротектора на основе соединения аргинина и глутаминовой кислоты «Глутаргина» позволило скорректировать нарушения обменных процессов и значительно уменьшить длительность экзогенного психоза и минимизировать постделириозные осложнения в виде психоорганического синдрома и тяжелой постпсихотической астении.

**Ограничения исследования**

При изучении влияние гипераммониемии на течение делириозного синдрома при острых тяжелых 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 тяжелых 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 корреспонденции:**

Лодягин Алексей Николаевич (Lodyagin Aleksei 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](mailto:andreysin2013@yandex.ru).

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**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.

**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 тяжелые отравления (ОТО) ГОМК и ее прекурсорами приводят к выраженным проявлениям токсико-гипоксической энцефалопатии с угнетением сознания, нарушению дыхания, патологии сердечно-сосудистой системы, метаболическиму 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 печеночной энцефалопатии и психических нарушений у больных с алкогольной болезнью, циррозом печени [11]. Доказано, что формировании 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 тяжелой формой психогенной астении, без хронической печеночной 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.

**МАТЕРИАЛЫ 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 ± 4,47 лет) отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с ОТО 1,4-БД, осложненным делириозным синдромом (ДС).

Все пациенты были разделены на две группы по тактике проводимой интенсивной терапии: в первую группу (основная) I (n = 30) вошли пациенты, в интенсивную терапию которых был включен 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 часов, курсом 7 дней. Во вторую группу (сравнения) II (n = 29) 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 пересмотра (WHO, 1992).Для оценки выраженности и тяжести ДС использовалась психометрическая шкала DRS-R-98 (Trzepacz и др., 1988). Выраженность психоорганического постиноксикационного синдрома оценивали по шкале MMCE (Folstein M.F., et al., 1975), выраженность постинтоксикационной астении – по методике, предложенной Абрамовой Т.А. (2006). Для оценки эффективности проводимой терапии использовали шкалу общего клинического впечатления (CGI-I) (Guy W., 1976). Лабораторная диагностика включала оценку аммиака в капиллярной крови с помощью портативного прибора PocketChem BA PA-4140 (Arkray, Япония). Для проведения биохимического анализа крови использовался биохимический модуль Сobas 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-е, 5-е, 7-е сутки.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в программе Statistica for Windows (версия 10). Данные были представлены в виде медианы (Мe), 25; 75 перцентилей [Q25; Q75] и средних величин (M ± SD). 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 статистически значимыми, если p составлял 95 и более процентов (p<0,05). Качественные признаки сравнивали с помощью критерия Пирсона Хи-квадрат (χ²) 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) случаях. При поступлении по данным химико-токсикологического исследования (ХТИ) в биологических средах больных в 38,9% (23) случаях, кроме ГОМК, определялись: тетрагидроканнабинол – в 12,5% (8); α-пирролидинопентиофенон – 7,8% (5); барбитураты – 7,8% (5); этанол – в 6,25% (4); метадон – 1,56% (1).

Первые признаки ДС наблюдали после редукции токсикогенной стадии острого отравления, в среднем через 8,7 ± 1,2 часа 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 таблице 1.

Как видно из таблицы 1, в период первых трех 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 сценоподобные 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 симпато-адреналового синдрома диагностировали гипертермию до 37,4 ± 1,3 °С, тахикардию до 115,2 ± 3,6 ударов в минуту, артериальную гипертензию до средних значений артериального давления – 119,7 ± 6,2 мм рт. ст., тахипное до 24,3 ± 2,9 в минуту.

Таблица 1

Изменения лабораторных показателей и выраженности ДС у больных с ОТО 1,4-БД в ходе лечения

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели, единицы измерения | Г | 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; Г – группы больных; ^ – межгрупповые различия – p ≤ 0,05; # – внутригрупповые различия – p ≤ 0,05

Таблица 2

Динамика изменений содержания лактата в капиллярной крови у пациентов с ОТО 1,4-БД, осложненным ДС в ходе лечения

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель, единицы измерения | Г | Дни лечения | | | |
| 1-й | 3-й | 5-й | 7-й |
| L, ммоль/л | I (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]#, ^ |
| II (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]# |

Примечание: L – лактат; Г – группы больных; ^ – межгрупповые различия – p ≤ 0,05; # – внутригрупповые различия – p ≤ 0,05

По динамике биохимических показателей установили повышение активности трансаминаз, мочевины, аммиака и лактата в крови в 1-е и 3-е сутки ДС (табл. 1, табл. 2). Содержание альбумина в крови в обеих группах в интенсивный период психоза не выходили 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 таблице 3. Как видно из таблицы 3 в ходе исследования 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 I группе 9 [8; 12], во II группе 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 в период 3-х суток наблюдения уровень медианных значений свободного аммиака в крови в I группе достиг 98 [85; 115], во II группе – 95 [69; 110] мкмоль/л, что превышало нормоаммиакемию (60 мкмоль/л), у большей части больных, в два раза.

Таблица 3

Корреляционная связь между изменениями лабораторных показателей и тяжести ДС у больных с ОТО 1,4-БД в 1-е сутки

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | DRS-R-98 | Лактат | Мочевина | Аммиак | АСТ | АЛТ |
| DRS-R-98 | 1,0 | 0,34 | 0,14 | **0,28** | **0,35** | 0,19 |
| P = - | **p = 0,003** | p = 0,27 | **p = 0,026** | **p = 0,005** | p = 0,12 |
| Мочевина | 0,14 | 0,21 | 1,0 | **0,76** | -0,00 | 0,16 |
| p = 0,27 | **p = 0,026** | p = - | **p=,0001** | p = 0,98 | p = 0,19 |
| Аммиак | **0,28** | 0,19 | **0,79** | 1,0 | 0,01 | 0,02 |
| **p = 0,026** | **p = 0,013** | **p = 0,001** | p = - | p = 0,92 | p = 0,86 |
| АСТ | **0,35** | 0,31 | -0,002 | 0,01 | 1,0 | **0,62** |
| **p = 0,005** | **p = 0,002** | p = 0,98 | p = 0,92 | p= - | **p = 0,01** |
| АЛТ | 0,19 | 0,14 | 0,16 | 0,02 | **0,62** | 1,0 |
| p = 0,124 | **p = 0,02** | p = 0,19 | p = 0,86 | **p = 0,0001** | p= - |
| Лактат | 0,34 | 1,0 | 0,21 | 0,19 | 0,31 | 0,14 |
| **p = 0,003** | p = - | **p = 0,026** | **p = 0,013** | **p = 0,002** | **p = 0,02** |

Примечания: ярким цветом отмечены корреляции значимы на уровне p < 0,05; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза

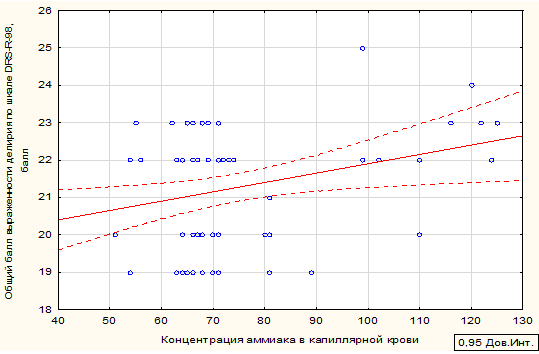


Рис 1. Корреляционная связь гипераммониемии с общей выраженностью ДС у больных с ОТО 1,4-БД в 1-е сутки, по шкале DRS-R-98

У больных с выраженными признаками гипераммониемии наблюдали повышение уровня мочевины в крови до медианных значений в I группе 9 [8; 12], во II группе до 9,6 [7; 12,6] ммоль/л в прямой связи с уровнем аммиака в капиллярной крови (r = 0,79; p = 0,001).

В I группе на фоне использования аргинина глутамата в сочетание 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 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 II 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. Делириозная симптоматика, в данной группе, сохраняла свою активность вплоть до окончания 7-х суток лечения.

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

Динамика показателей, отражающих эффективность проводимой терапии представлена в таблице 3. Как видно из таблицы 3, на фоне терапии аргинина глутаматом удалось снизить длительность ДС до 7,57 ± 3,2 суток (p = 0,012), уменьшить явления астенического синдрома и психооганического синдрома в ранний постпсихотический период, избежать летальных исходов. Осложнения ДС в обеих группах наблюдали в равных соотношениях, статистически не отличающихся между собой.

Таблица 3

Динамика показателей отражающих эффективность проводимой терапии

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Группы больных | | Достоверные различия, p |
| I (n = 30) | II (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 |
| Тяжелая постпсихотической астения (по Абрамовой Т.А., 2006), в % к общему количеству пациентов в группе | 20 | 41,3 | 0,003 |

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

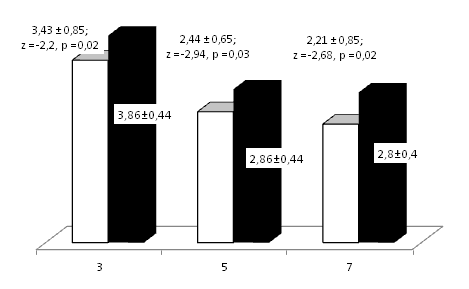


Рис. 2. Динамика средних значений баллов (M ± SD) по шкале общего клинического впечатления (CGI-I) на фоне терапии аргинина глутаматом.

Примечание: белым цветом демонстрируются изменения в I группе, черным цветом изменения во II группе; на оси абсцисс представлены дни лечения (сутки).

По результатам общего клинического впечатления получили достоверные отличия, свидетельствующие об улучшении общего функционального состояния пациентов I группе с 5 суток лечения аргинина глутаматом, в сравнении с II группой.

Таким образом, анализ лечения пациентов с ОТО 1,4-БД, осложненным ДС, позволил получить следующие результаты: наиболее часто у больных впервые сутки делирия диагностировали транзиторную гипераммониемию средней выраженности по классификации, предложенной Лазебник Л.Б. и соавт. (2019) [17] с синдром печеночно-клеточной недостаточности; ДС отличался затяжным течением с выраженной стадией психоза; использование гепатопротектора на основе соединения аргинина и глутаминовой кислоты «Глутаргина» позволило скорректировать нарушения обменных процессов и значительно уменьшить длительность экзогенного психоза. Фактором повышение 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, посвященных 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 затяжному течению психоза.

Необходимо отметить, что изменения метаболических процессов явились причиной и постинтоксикационных осложнений, выражающихся в тяжелой форме астении и формировании психоорганического синдромом 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 «Глутаргина» 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**

1. Бабанин А.А., Уланов В.С. Анализ смертельных отравлений психоактивными веществами в Республике Крым за 1993-2017 гг. Судебно-медицинская экспертиза. 2019; 62(5): 54-57
2. Липанов Л.Л., Насыбуллин Г.М., Казанцев В.С. Распространенность потребления школьниками психоактивных веществ и многофакторный анализ причин приобщения к алкоголю и табаку. Профилактическая и клиническая медицина. 2019; 1(70): 4-9
3. Лях А.О. Характеристика причин совершения преступлений в сфере незаконного оборота новых потенциально опасных психоактивных веществ. Студенческий форум. 2019; 5(56): 73-76
4. 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.
5. Busardò F.P., Jones A.W. Interpreting γ-hydroxybutyrate concentrations for clinical and forensic purposes. [Clin Toxicol (Phila).](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Interpreting+%CE%B3-hydroxybutyrate+concentrations+for+clinical+and+forensic+purposes) 2019; 57(3): 149-163. <https://doi: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. Синенченко А.Г., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В. Оптимизация интенсивной терапии делириозного синдрома при остравлениях 1,4-бутандиолом. Общая реаниматология. 2020; 16(3): 85-93.
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>:10.7812/TPP/13-099.
9. Синенченко А.Г., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Савело В.Е., Антонова А.М. [и др.] Острое тяжелое пероральное отравление 1,4-бутандиолом и этанолом с развитием коматозного состояния. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120(3): 77-81.
10. Raposo Pereira F., McMaster M.T.B., Schellekens A., Polderman N., de Vries YDAT [et al.]. Effects of Recreational GHB Use and Multiple GHB-Induced Comas on Brain Structure and Impulsivity. Front Psychiatry. 2020; 11: 166. https://doi: 10.3389/fpsyt.2020.00166.
11. 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
12. 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. DOI: [10.15360/1813-9779-2019-4-4-10](https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-4-4-10)
13. Плотникова Е.Ю. Варианты гипераммониемии в клинической практике. Справочник заведующего КДП.2021; 4: 40-51
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. Российский 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: 34-37
17. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Буеверов 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
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. doi: 10.1097/MD.0000000000024157.
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-e903. doi: 10.1097/CCM.0000000000003278
21. Yao ZP, Li Y, Liu Y, Wang HL. Relationship between the incidence of non-hepatic hyperammonemia and the prognosis of patients in the intensive care unit. World J Gastroenterol. 2020;26(45):7222-7231. doi: 10.3748/wjg.v26.i45.7222.
22. Вялов С.С. Эндотоксины, аммиак, жировая болезнь и фиброз печени. Доктор.Ру. 2018;7(151):18-24 DOI: [10.31550/1727-2378-2018-151-7-18-24](https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-151-7-18-24)

**References**

1. Babanin A.A., Ulanov V.S. Analiz smertel'nyh otravlenij psihoaktivnymi veshhestvami v Respublike Krym za 1993-2017 gg. Sudebno-medicinskaja jekspertiza. 2019;62(5):54-57 (in Russian).
2. Lipanov L.L., Nasybullin G.M., Kazancev V.S. Rasprostranennost' potreblenija shkol'nikami psihoaktivnyh veshhestv i mnogofaktornyj analiz prichin priobshhenija k alkogolju i tabaku. Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina. 2019;1(70):4-9 (in Russian).
3. Ljah A.O. Harakteristika prichin sovershenija prestuplenij v sfere nezakonnogo oborota novyh potencial'no opasnyh psihoaktivnyh veshhestv. Studencheskij forum. 2019;5(56):73-76 (in Russian).
4. Sinenchenko A.G., Lodjagin A.N., Batocyrenov B.V., Balabanova O.L. Jepidemiologija ostryh otravlenij gamma-gidroksimasljanoj kislotoj v sankt-peterburge (po dannym mnogoprofil'nogo stacionara). 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).](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Interpreting+%CE%B3-hydroxybutyrate+concentrations+for+clinical+and+forensic+purposes)  2019; 57(3):149-163. <https://doi: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., Batocyrenov B.V. Optimizacija intensivnoj terapii delirioznogo sindroma pri ostravlenijah 1,4-butandiolom. 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>:10.7812/TPP/13-099.
9. Sinenchenko A.G., Lodjagin A.N., Batocyrenov B.V., Savelo V.E., Antonova A.M. [i dr.] Ostroe tjazheloe peroral'noe otravlenie 1,4-butandiolom i jetanolom s razvitiem komatoznogo sostojanija. Zhurnal nevrologii i psihiatrii 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 YDAT [et al.]. Effects of Recreational GHB Use and Multiple GHB-Induced Comas on Brain Structure and Impulsivity. Front Psychiatry. 2020;11:166. https://doi: 10.3389/fpsyt.2020.00166 (in Russian).
11. Pavlov Ch.S., Damulin I.V., Ivashkin V.T. Pechenochnaja jencefalopatija: patogenez, klinika, diagnostika i terapija. 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. Nejrotropnye jeffekty gepatoprotektorov pri otravlenii alkogolem. Obshhaja reanimatologija. 2019; 15(4):4-10. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-4-4-10 (in Russian).
13. Plotnikova E.Ju. Varianty giperammoniemii v klinicheskoj praktike. Spravochnik zavedujushhego KDP.2021;4:40-51 (in Russian).
14. Alekseenko S.A., Ageeva E.A., Polkovnikova O.P. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniju giperammoniemii u pacientov s hronicheskimi zabolevanijami pecheni na docirroticheskoj stadii. Russkij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie. 2018;2(7-1):19-23 (in Russian).
15. Plotnikova E.Ju., Vorosova O.A., Baranova E.N., Karjagina M.S., Kravnov K.A. [i dr.]. Rabota v nochnuju smenu i giperammoniemija u vrachej. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2021; 29(4):49-52 (in Russian).
16. Ivnickij Ju.Ju., Shefer T.V. Rejnjuk V.L. Pereraspredelenie ammiaka mezhdu pishhevaritel'nym traktom i krov'ju pri modelirovanii alkogol'noj komy: rol' v formirovanii letal'nogo ishoda. Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija. 2010;3:34-37 (in Russian).
17. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bueverov E.Ju., Dolgushina A.I. i soavt. Rossijskij konsensus «Giperammoniemii u vzroslyh». Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2019;172(12):4-23 (in Russian).
18. Plotnikova E.Ju., Makarova M.R., Gracheva T.Ju. Vozmozhnosti primenenija L-ornitina v sportivnoj medicine. Sportivnaja 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. doi: 10.1097/MD.0000000000024157 (in Russian).
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-e903. doi: 10.1097/CCM.0000000000003278 (in Russian).
21. Yao ZP, Li Y, Liu Y, Wang HL. Relationship between the incidence of non-hepatic hyperammonemia and the prognosis of patients in the intensive care unit. World J Gastroenterol. 2020;26(45):7222-7231. doi: 10.3748/wjg.v26.i45.7222 (in Russian).
22. Vjalov S.S. Jendotoksiny, ammiak, zhirovaja bolezn' i fibroz pecheni. Doktor.Ru. 2018;7(151):18-24 DOI: 10.31550/1727-2378-2018-151-7-18-24 (in Russian).

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

**EFFECT OF HYPERAMMONIEMIA ON THE COURSE OF DELIRIOUS SYNDROME IN ACUTE SEVERE POISONING WITH 1,4-BUTANDIOL AND METHODS OF ITS CORRECTION**

**St. Petersburg 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.

**Materials 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.

**Key words:** 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 correspondence:** Lodyagin Aleksei Nikolaevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Toxicology, St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after. I.I. Dzhanelidze, 192242, St. Petersburg.E-mail: [andreysin2013@yandex.ru](mailto:andreysin2013@yandex.ru).

**Information about the authors**:

Lodyagin A.N.: [https://orcid.org/0000-0002-8672-2906 ID6507598514](https://orcid.org/0000-0002-8672-2906%20%20ID6507598514)

Sinenchenko A.G.: [https://orcid.org/0000-0003-2815-3108 ID57215990021](https://orcid.org/0000-0003-2815-3108%20ID57215990021)

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

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

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

**Acknowledgments**. The study was not sponsored.

**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.

Received:

Accepted: