

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
(Минздрав России)**

**Федеральное медико-биологическое агентство
(ФМБА России)**

**СИСТЕМА СТАНДАРТИЗАЦИИ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГРУППА 12. ТРЕБОВАНИЯ К ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ЗАЩИТЕ ЗДОРОВЬЯ
НАСЕЛЕНИЯ ОТ ПОВРЕЖДАЮЩИХ ФАКТОРОВ, ОХРАНЕ РЕПРОДУКТИВНОГО
ЗДОРОВЬЯ И ОКАЗАНИЮ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ**

**КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДСТВИЙ ПО-
РАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛЫХ
ОТРАВЛЕНИЙ НЕЙРОТОКСИКАНТАМИ**

Методические рекомендации
МР ФМБА России 12.05-18

Москва
2018

Предисловие

1. Разработаны Федеральным государственным бюджетным учреждением науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН ИТ ФМБА России).

Директор – д.м.н. М.Б. Иванов.

Заместитель директора по клинической работе к.м.н. А.В. Фомичев.

2. Исполнители: заведующий лабораторией д.м.н. В.А. Кашуро, заведующий лабораторией к.м.н. Н.В. Лапина, главный научный сотрудник д.м.н. профессор Е.Б. Шустов, ведущий научный сотрудник д.м.н. профессор А.И. Головкин, ведущий научный сотрудник д.м.н. профессор В.К. Козлов, ведущий научный сотрудник к.м.н. С.В. Степанов, ведущий научный сотрудник к.б.н. Е.Г. Батоцыренова.

3. В настоящем документе реализованы требования следующих федеральных законов:

– от 21 декабря 1994 г. №68-ФЗ «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера»;

– от 30 марта 1999 г. №52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»;

– от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;

– от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;

4. Утверждены и введены в действие Федеральным медико-биологическим агентством «28» февраля 2018 г.

5. Введены впервые.

Содержание

Предисловие	2
Введение	4
1 Область применения	6
2 Нормативные ссылки	7
3 Обозначения и сокращения	8
4 Основные положения	9
4.1. Краткая характеристика нейротоксикантов	9
4.2 Патогенез формирования последствий поражений ЦНС при тяжелых отравлениях нейротоксикантами	9
4.3 Клинические проявления отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами со стороны ЦНС	14
4.4 Диагностика последствий воздействия веществ нейротоксического действия со стороны ЦНС	18
4.5 Коды МКБ-10	20
4.6 Профилактика последствий поражения ЦНС после тяжелых отравлений нейротоксикантами	20
4.7 Лечение последствий поражения ЦНС после тяжелых отравлений нейротоксикантами	25
Библиография	32

Введение

В отечественной токсикологии сформировалось представление о том, что проблема острых отравлений нейротоксикантами чрезвычайно актуальна. На этом фоне значительно меньше внимания уделяется вопросу о возможности органического поражения ЦНС в качестве результата перенесенных острых интоксикаций указанными веществами. В данных отчетов токсикологических центров РФ отсутствуют сведения об отдаленных последствиях поражений ЦНС после тяжелых отравлений нейротоксикантами. В статистических отчетах по распространенности неврологических заболеваний также отсутствуют данные о возможной причинно-следственной связи тех или иных нозологических форм с предшествующими тяжелыми интоксикациями. Таким образом, при бытовых отравлениях, составляющее большинство отравлений, последствия поражения ЦНС, проявляющиеся в отдаленном периоде после перенесенной острой интоксикации, с ней не связываются. Между тем, описанные отдаленные последствия поражения нервной системы после перенесенных профессиональных отравлений разнообразны и характеризуются различной симптоматикой в зависимости от локализации процесса, нейротропности токсиканта и чувствительности определенных отделов нервной системы к воздействию конкретного нейротоксического яда, тяжести перенесенной интоксикации, индивидуальной чувствительности пострадавшего к воздействию интоксиканта, наличия других заболеваний и травм. Следовательно, в настоящее время проблема резидуальных расстройств ЦНС не может считаться полностью решенной¹.

Представленные в литературе описания клинических форм астенического синдрома и синдрома органического поражения мозга можно считать феноменологической оценкой состояний, развивающихся после перенесенных тяжелых отравлений нейротоксикантами. Подобная оценка помимо самостоятельной ценности позволяет эффективно планировать разработку путей фармакологической коррекции подобных нарушений [1].

Анализ состояния проблемы свидетельствует, что необходимо комплексное исследование феномена резидуальных поражений ЦНС после острых тяжелых отравлений нейротоксикантами с последующим определением направлений профилактики и лечения выявляемых нарушений. В данных методических рекомендациях рассматриваются клинические проявления поражений ЦНС, аспекты диагностики, профилактики и лечения тех поражений ЦНС, которые развиваются как последствия острых тяжелых отравлений нейротоксическими веществами.

¹ Здесь и далее термины «резидуальные расстройства», «последствия поражения ЦНС как результат перенесенных тяжелых отравлений нейротоксикантами», «отдаленные нарушения функций ЦНС после тяжелых отравлений нейротоксикантами» будут носить одинаковый смысл.

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель руководителя
Федерального медико-биологического
агентства



М.В. Забелин

«28» апреля 2018 г.

СИСТЕМА СТАНДАРТИЗАЦИИ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГРУППА 12. ТРЕБОВАНИЯ К ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ЗАЩИТЕ ЗДОРОВЬЯ
НАСЕЛЕНИЯ ОТ ПОВРЕЖДАЮЩИХ ФАКТОРОВ, ОХРАНЕ РЕПРОДУКТИВНОГО
ЗДОРОВЬЯ И ОКАЗАНИЮ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ

**КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДСТВИЙ
ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛЫХ
ОТРАВЛЕНИЙ НЕЙРОТОКСИКАНТАМИ**

Методические рекомендации

ФМБА России МР 12-05-18

1. Область применения

Настоящие методические рекомендации распространяются на клинические, диагностические и лечебно-профилактические аспекты последствий поражения ЦНС в результате перенесенных тяжелых отравлений нейротоксикантами.

Документ устанавливает принципы диагностики, лечения и профилактики поражения ЦНС в результате перенесенных тяжелых отравлений нейротоксикантами. В методических рекомендациях обобщен консолидированный клинический опыт ведущих научных организаций, включая опыт клиничко-диагностической поликлиники и научных лабораторий ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА России по изучению токсичности и опасности, аспектов патогенеза острых и хронических интоксикаций, а также профессиональных заболеваний, обусловленных химическим фактором; результаты исследований по разработке средств и методов диагностики, медикаментозных средств антидотной и патогенетической терапии; подходов и технологий реабилитации пострадавших, комплексному обоснованию мер химической безопасности и оценке их эффективности.

Методические рекомендации предназначены для токсикологов, фармакологов, неврологов, психиатров и других специалистов, интересующихся вопросами нейротоксикологии, нейрофизиологии и совершенствованием подходов к лечению последствий тяжелых отравлений, сопровождающихся нарушением функций центральной

нервной системы. Рекомендации могут использоваться в процессе обучения кадров высшей квалификации (аспирантура) по направлениям 30.06.01 «Фундаментальная медицина» и 31.06.01 «Клиническая медицина».

2. Нормативные ссылки

Настоящий документ разработан на основании рекомендаций и требований следующих нормативных правовых актов и нормативных документов:

- Федерального закона «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера» от 23 декабря 1994 г. №68-ФЗ;
- Федерального закона «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30 марта 1999 г. №52-ФЗ;
- Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ;
- Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
- Постановления Правительства Российской Федерации от 30 июня 1998 г. № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации»;
- Распоряжения Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 г. № 2323-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2018 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»;
- приказа Минздрава России от 08 января 2002 г. №9(Д) «О мерах по совершенствованию организации токсикологической помощи населению Российской Федерации»;
- Приложения №7 к приказу Минздрава России № 9 «Список антидотов и других лекарственных препаратов, применяемых при острых отравлениях, в качестве средств специфической фармакотерапии»;
- приказа Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 925н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми химическими отравлениями»;
- приказа Минздрава России от 24 декабря 2012 года №1449н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при органических психотических расстройствах»;
- приказа Минздрава России от 24 декабря 2012 г. № 1392н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при отравлениях алкоголем, органическими растворителями, галогенпроизводными алифатических и ароматических углеводородов»;
- приказа Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1114н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при отравлении наркотическими веществами»;
- приказа Минздрава России от 17 мая 2016 г. №299н «Об утверждении стандарта первичной специализированной медико-санитарной помощи при синдроме зависимости, вызванном употреблением психоактивных веществ»;
- Методических рекомендаций ФМБА России 12.45-15 «Клиническая, лабораторная, химико-токсикологическая диагностика и лечение отравлений веществами депримирующего действия, способными вызывать массовые отравления».

3. Обозначения и сокращения

АКТГ	адренкортикотропный гормон
АХЭ	ацетилхолинэстераза
ГАМК	гамма-аминомасляная кислота
МАО	моноаминооксидаза
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОИ АХЭ	обратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
ЦНС	центральная нервная система
BDNF	нейротрофический фактор головного мозга
GFAP	глиальный фибриллярный кислый протеин
МВР	основной белок миелина
NSE	нейронспецифическая енолаза
S-100	белок S-100

4. Основные положения

4.1. Краткая характеристика нейротоксикантов

К нейротоксикантам следует относить вещества, для которых порог чувствительности структурных компонентов нервной системы к их воздействию существенно ниже, чем других органов и систем, и в основе интоксикации которыми лежат нарушения моторных и сенсорных функций нервной системы, а также высшей нервной деятельности: памяти, мышления, эмоций и поведения [2].

Развивающийся при отравлении подобными токсикантами патологический процесс является следствием воздействия токсиканта на возбудимые мембраны, механизмы передачи нервного импульса в синапсах, пластический и/или энергетический обмен в нервной ткани.

Интоксикация нейротоксикантами проявляется в форме нарушений моторных, сенсорных функций, эмоционального статуса, интегративных функций мозга, таких как память и обучение. Часто нарушаются зрение, слух, тактильная и болевая чувствительность, страдают и другие функции нервной системы. Сенсомоторные нарушения приводят к появлению мышечной слабости, парезов и параличей. Повреждение механизмов регуляции функций жизненно важных органов и систем (дыхательной, сердечно-сосудистой, выделительной и других) порой заканчивается гибелью отравленных.

4.2. Патогенез формирования последствий поражений ЦНС при тяжелых отравлениях нейротоксикантами

Патогенез острых химических отравлений токсикантами должен рассматриваться с позиций токсикодинамики – раздела токсикологии, изучающего совокупность эффектов, вызываемых ксенобиотиком, а также механизмы их действия. Таким образом, если токсикокинетика рассматривает пути поступления психоактивного вещества в организм и дальнейшую судьбу яда, то токсикодинамика изучает, что происходит с самим организмом. Традиционно в токсикодинамику включают два раздела: механизмы токсического действия ядов и патогенез интоксикаций. Под механизмом токсического действия (частный механизм токсичности) понимают первичное звено взаимодействия ксенобиотика и организма, реализуемое преимущественно на молекулярно-клеточном уровне гомеостаза. Последующую же цепь событий, проявляющуюся в нарушении функций тканей, органов, систем и всего организма, можно обозначить понятием «патогенез» (общие механизмы токсичности). Возможно, такое деление условно и имеет целью облегчение рассмотрения токсикодинамики конкретного нейротоксиканта. Учитывая, что эффекты рассматриваемых агентов обусловлены, в основном, их воздействием на центральную нервную систему, целесообразно сформулировать узловые точки понимания особенностей подобного воздействия. Так, многие психоактивные соединения (психостимуляторы, кофеин, некоторые галлюциногены, метилendioксиамфетамины и другие) способны изменять скорость метаболизма нейромедиаторов. Действие некоторых психоактивных веществ обусловлено модуляцией нейромедиаторных систем посредством их воздействия на мембраны нервных клеток – мембранотропного эффекта (спирты, ингалянты и другие) [3, 4].

Основываясь на представлениях Л.А. Тиунова о структурно-метаболических комплексах организма, а также об антиферментной активности ядов, можно выделить несколько вариантов токсического действия [5]:

- антиферментное действие,
- неэлектролитное действие,
- мембранотропное действие (может осуществляться по первому варианту),
- влияние на геном (может осуществляться по первому варианту),
- влияние на энергетический обмен (чаще по первому варианту),
- влияние на нейромедиаторные системы (самостоятельное, либо по первому или второму вариантам).

В основе токсичности большинства известных нейротоксикантов лежит способность действовать на возбудимые мембраны и механизмы передачи нервного импульса в синапсах. В то же время, последствия нарушений энергетического и пластического обмена клеток также могут приводить к тяжелым поражениям нервной системы. Дефицит энергообеспечения может быть следствием как первичного поражения клеток нервной системы (интоксикация цианидами, производными фторкарбоновых кислот и другими ядами), так и опосредованного действия токсикантов, например, при нарушениях внешнего дыхания, гемодинамики, кислородтранспортных функций крови. В наибольшей степени нарушение энергетического обмена клеток сказывается на состоянии нейронов, в которых высока интенсивность процессов тканевого дыхания и синтеза макроэргов. В целом нейроны малого размера с большим количеством дендритов более чувствительны к гипоксии (ишемии), чем большие нейроны с длинными аксонами и малым количеством дендритов (например, мотонейроны). Глиальные и эндотелиальные клетки нервной ткани еще менее чувствительны к гипоксии (ишемии). В сером веществе мозга наиболее чувствительными к гипоксии являются клетки, локализованные в коре больших полушарий (малые гранулярные клетки - 4 слой), в коре мозжечка (клетки Пуркинье), в гиппокампе (клетки полей H_1 и H_2) [3].

В зависимости от строения токсиканта, его нейротоксического потенциала и условий воздействия на организм развивающиеся при интоксикации процессы протекают остро или хронически. При рассмотрении динамики развития интоксикации всегда возникает проблема оценки соотношения специфического и неспецифического действия нейротоксиканта и характера токсических поражений. По-видимому, следует согласиться с Е.А. Лужниковым, который в этом вопросе важное значение придает временному фактору. То есть специфическое действие наиболее ярко проявляется в ранней стадии острых отравлений – токсикогенной стадии, тогда как неспецифическое действие определяет вторую, клиническую, стадию отравления – соматогенную стадию интоксикации, развивающуюся после удаления или разрушения токсиканта [6].

При острых отравлениях нейротоксикантами, наличие у конкретного токсиканта специфических биологических эффектов, обусловленных его взаимодействием с определенными

ми структурами-мишенями, может определять факт обладания каждым ядом частными механизмами токсичности (таблица 1).

Таблица 1 – Частные механизмы токсичности некоторых нейротропных веществ, интоксикации которыми преобладают в структуре острых химических отравлений

№№ пп	Психоактивные вещества	Основные механизмы	Феноменология механизма токсичности.
1.	Этанол, летучие растворители	Неэлектролитное действие: модификация внеклеточного матрикса, липидов мембран, рецепторов, ионных каналов. Нарушение энергообмена в клетках.	Множество структур-мишеней (политропные яды). Первичный наркотический эффект может сменяться системными поражениями, свойственными конкретному токсиканту.
2.	Опиаты и опиоиды	Агонистическое действие на μ -, δ - и κ -опиоидные рецепторы. Некоторые вещества являются частичными агонистами или обладают свойствами агонистов-антагонистов (бупренорфин, нубаин, эторфин и другие).	Опиоидергические. Модуляция экзоцитоза других нейромедиаторов
3.	Каннабиноиды	Агонистическое действие на эндоканнабиноидные рецепторы первого подтипа (CB_1 -рецепторы)	Эндоканнабиноидные. Модуляция экзоцитоза других нейромедиаторов
4.	1,4-Бензодиазепины	Места связывания бензодиазепинов в пределах ГАМК _A -рецепторов	Усиление эффективности ГАМК _A -ергической нейротрансмиссии
5.	Барбитураты	Связываются с белком хлор-ионофора ГАМК _A -рецептора	Усиление эффективности ГАМК _A -ергической нейротрансмиссии
6.	Кокаин	Ингибирует систему обратного захвата норадреналина, дофамина и серотонина. Блокирует натриевые каналы мембран (основа местно-анестезирующего действия)	Усиление катехоламинергической нейротрансмиссии (в первую очередь норадренергической) в ЦНС и на периферии
7.	Амфетамины, метамфетамины	Усиливают высвобождение катехоламинов и серотонина из пресинаптических окончаний, тормозят обратный захват этих нейромедиаторов, ингибируют MAO	Усиление катехоламинергической нейротрансмиссии (в первую очередь норадренергической) в ЦНС и на периферии
8.	Эфедрон	Механизм действия соответствует таковому амфетаминов. Выраженная нейротоксичность, обусловлена наличием в образцах этого суррогатного наркотика марганца	То же, что и при амфетаминовой интоксикации (наркомании). Выраженная марганец-индуцированная энцефалопатия
9.	ГОМК, 1,4-бутандиол	Взаимодействует со специфическими рецепторами (изучены слабо), с ГАМК _B -рецепторами	Модулирует различные нейромедиаторные системы.
10.	Диэтиламид лизергиновой кислоты	Взаимодействует с серотониновыми рецепторами 5-HT ₂ , 5-HT _{1A} и 5-HT _{1C}	Тормозит оборот серотонина, усиливает оборот дофамина и норадреналина

Продолжение таблицы 1

11.	3,4-Метилендиокси-N-метамфетамин (MDMA, «Экстази»)	Высокое сродство к α_2 -адренорецепторам, 5-HT ₂ -серотониновым рецепторам, M ₁ -мускариновым рецепторам и H ₁ -гистаминовым рецепторам. Ингибирует триптофан-5-гидроксилазу – лимитирующий фермент при синтезе серотонина, тормозит активность MAO	Усиливает экзоцитоз серотонина, тормозит его обратный захват. Более слабое активирующее влияние на экзоцитоз дофамина и норадреналина
12.	Фенциклидин (PCP)	Блокирует ионные каналы N-метил-D-аспаратных рецепторов	Угнетение глутаматергической нейротрансмиссии
13.	Мескалин	Агонист серотониновых рецепторов типа 5-HT ₂	Тормозит оборот серотонина, усиливает оборот дофамина и норадреналина
14.	Псилоцин и псилоцибин	Взаимодействует с серотониновыми рецепторами 5-HT_{2A} , 5-HT_{1A} , 5-HT_{1D} , и 5-HT_{2C}	Модулирует серотонинергическую, дофаминергическую и норадренергическую нейротрансмиссии
15.	Сальвинорин А	Агонист к-опиоидных рецепторов	Усиление к-опиоидергической нейротрансмиссии
16.	Циклодол и другие неизбирательные М-холиноблокаторы центрального действия	Блокируют центральные М-холинорецепторы	Ингибирование холинергической передачи в ЦНС
17.	Никотин	Агонист центральных и периферических Н-холинорецепторов, тормозит активность MAO	Активация Н-холинергической передачи в ЦНС, вегетативных ганглиях, мозговом веществе надпочечников, поперечно-полосатых мышцах

Как видно из данных, представленных в таблице 1, нейротоксиканты преимущественно воздействуют на функционирование нейромедиаторных систем. Вместе с тем очевидно также, что их эффекты существенно различаются. Совокупность описанных феноменов патохимической стадии интоксикации и выявленный механизм инициации каскада стадийных феноменов актом взаимодействия конкретного нейротоксиканта со структурой-мишенью (феномен тропности) (обобщенно это может быть определено как «нейрохимическое событие», инициируемое подобными токсикантами), не позволяют объяснить наличие общего свойства всех нейротоксикантов – психоактивность, включая их наркотический потенциал. Эти же соображения могут быть сформулированы касательно проблемы возникновения последствий поражений ЦНС.

Протекание следующей за «нейрохимическим событием» и отвечающей за формирование последствий поражения ЦНС патогенетической стадии острой интоксикации нейротоксикантами обычно связывают с инициируемыми интоксикацией изменениями на клеточном и молекулярном уровнях. Так, при интоксикациях амфетамином,

метамфетамином, 3,4-метилендиокси-N-метамфетамином — полусинтетическим психоактивным соединением амфетаминового ряда (MDMA, «экстази»), кокаином, героином, ведущую роль в патогенезе этой стадии отводят: оксидативному стрессу, митохондриальной дисфункции и апоптозу [7]. Названные механизмы являются также основными механизмами реализации гибели дефектных и поврежденных клеток при старении организма и при развитии хронических заболеваний, сопутствующих старости [47]. Возможно, с перечисленными процессами связан феномен ускоренного старения головного мозга у героиновых наркоманов (морфологические сдвиги, выявляемые с помощью МРТ, угнетение теломеразной активности в периферической крови, когнитивные и поведенческие нарушения). Признаки данного феномена определялись даже у пациентов, имевших многомесячную ремиссию наркотической зависимости [8].

Патогенез развития последствий поражения ЦНС, кроме оксидативного стресса, дисфункции митохондрий и апоптоза включает также другие типовые патологические процессы: нарушения микроциркуляции и ишемию тканей, тканевую гипоксию, нарушения гомеостаза внутриклеточного кальция и функционирования нейромедиаторных систем. Кроме того, при отравлениях различными нейротоксикантами выявлены особенности патогенеза поражения ЦНС. Так, нейропатологический паттерн у потребителей кокаина формируется на фоне нередких судорожных приступов [9]. У этой категории больных реальна опасность развития ишемических и геморрагических церебральных инсультов, инфарктов с последующей атрофией значительных участков головного мозга [10]. Нейропатологические нарушения у героиновых наркоманов связаны с усугубляющимся во времени состоянием ишемии-гипоксии различных зон мозговой ткани, что сопровождается прогрессирующим отеком головного мозга, ишемическим повреждением нейронов и их гибелью по механизмам гипоксического и свободно-радикального некробиоза и апоптоза. Инициировать перечисленные явления и механизмы может длительная респираторная депрессия из-за угнетения опиатами дыхательного центра и инфекционные осложнения как следствие вызываемой опиатами общей иммунодепрессии [11].

Вероятно, формирование и развитие отдаленных нарушений в деятельности ЦНС после тяжелых отравлений нейротоксикантами в большей степени протекает в соответствии с механизмы неспецифических реакций организма на воздействие токсиканта. Это положение соответствует представлениям о том, «что в действии подавляющего числа ядов все же преобладают неспецифические (общие, интегральные) механизмы токсичности» [5]. Также следует отметить сложность возможных схем-конструкций при попытке представить полную картину патогенеза последствий поражения ЦНС при тяжелых интоксикациях нейротоксикантами.

4.3. Клинические проявления отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами со стороны ЦНС

Поражения нервной системы после перенесенных отравлений нейротоксикантами разнообразны, характеризуются различной морфологической картиной поражений ткани

мозга и клинической симптоматикой в зависимости от локализации патологического процесса, степени нейротропности токсиканта и чувствительности определенных отделов нервной системы к тому или иному нейротоксическому яду, тяжести интоксикации, индивидуальной чувствительности пострадавшего к нейротоксическому воздействию, наличия других заболеваний и сопутствующих или предшествующих травм ЦНС. В клинической картине последствий нейротоксикозов преобладают начальные формы поражения ЦНС, выявить которые возможно лишь при тщательном обследовании нервной системы с оценкой основных психических функций и состояния высшей нервной деятельности. Изменения со стороны ЦНС могут быть вторичными, т.е. развиваться как следствие первичных сосудистых расстройств, нарушений иннервации сосудов, гипоксии головного мозга, биохимических сдвигов с последующим поражением нейронов и других нервных образований. Поэтому диагностика последствий интоксикаций нейротропными ядами сложна и требует всестороннего комплексного обследования пациента с целью выявления типичных изменений со стороны крови, мочи, спинномозговой жидкости и характерных сопутствующих изменений со стороны других органов и систем [12].

В клинической картине отдаленных последствий лидирующее положение занимают симптомы поражения центральной нервной системы. Основной жалобой является головная боль. Данный симптом отмечается у всех больных независимо от степени тяжести перенесенных острых отравлений. Характер боли диффузный, тупой, в тяжелых случаях - постоянный с периодическими головокружениями. Практически у всех больных отмечаются жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, раздражительность. У половины пациентов, перенесших воздействие нейротоксиканта, развиваются нарушения сна, которые выражаются в затрудненном засыпании, неглубоком сне с частыми перерывами и кошмарными сновидениями, при просыпании отсутствует ощущение наличия сна [13].

Изменение возбудимости как надсегментарных, так и сегментарных отделов вегетативной нервной системы сопровождается лабильностью пульса, артериального давления, ярко-красным разлитым и стойким дермографизмом. Отмечаются признаки вегетативной дисфункции: усиленное потоотделение, усиление и асимметрия сухожильных рефлексов, тремор пальцев вытянутых рук, диффузное понижение мышечного тонуса. Вегетативная дисфункция сопровождается симптомами повышенной возбудимости или истощаемости корковых процессов и нарушениями взаимоотношений корково-подкорковой регуляции. В отдаленном периоде могут наблюдаться: повышенная возбудимость, вспыльчивость, подвижность или, наоборот, апатичность, вялость, признаки быстрой истощаемости. Когнитивные расстройства сопровождаются резким снижением памяти, нарушением внимания, которые в наиболее тяжелых случаях затрудняют чтение пациентами художественной литературы и просмотр телевизионных передач или кинофильмов [14].

Независимо от тяжести перенесенных отравлений у пострадавших часто наблюдаются гипоталамические кризы, которые сопровождаются усилением головных болей, подъемом артериального давления, слабостью, болями в области сердца, ознобом с дрожью, приступами гнева и озлобленности с обильной полиурией после окончания приступа. После

тяжелых отравлений иногда наблюдаются тяжело протекающие приступы с потерей сознания, судорогами, слуховыми и зрительными галлюцинациями.

После перенесенных острых отравлений нейротоксикантами помимо нарушений вегетативных функций центральной нервной системы могут наблюдаться симптомы микроорганических поражений центральной нервной системы, свидетельствующие о наличии структурно-морфологических повреждений на уровне ствола головного мозга. Эти повреждения манифестируются нистагмом глазных яблок при отведении взора, ослаблением конвергенции, асимметрией глазных щелей и носогубных складок, легкой асимметрией глубоких и брюшных рефлексов, быстрой истощаемостью последних. Нарушения чувствительности редки, лишь в единичных случаях наблюдается снижение чувствительности в дистальных отделах верхних конечностей.

Диффузные органические поражения головного мозга диагностировались у всех лиц, перенесших интоксикацию средней и тяжелой степени, и только у половины пациентов, перенесших легкие отравления [15].

Оказалось, что после перенесенных легких отравлений нейротоксикантами на протяжении 6-12 месяцев могут наблюдаться функциональные изменения центральной нервной системы, которые обычно расцениваются как остаточные явления острого периода интоксикации. Под влиянием терапии эти нарушения сглаживаются и компенсируются. При снижении общей резистентности организма функциональные изменения приобретают более стойкий и затяжной характер, что сопровождается развитием выраженной астении.

В отдаленные периоды после острого отравления астенические и астено-невротические синдромы с микроорганической симптоматикой у пострадавших типичны и представляют собой промежуточное состояние между нейродинамическими нарушениями функционирования ЦНС и органическими поражениями центральной нервной системы. При этом у больных с выраженной астенией могут появляться микроорганические симптомы: анизокория, асимметрия носогубных складок, рефлексов и другие, а также постепенно нарастать их выраженность. Возможно появление стойких нарушений корково-подкорковых процессов: нарушение сна, снижение памяти, значительное уменьшение работоспособности, эмоциональная лабильность с склонностью к депрессии или агрессии.

Симптомы вегетативной дисфункции в клинике этих синдромов уже не являются ведущими (таблица 2). При воздействии дополнительных неблагоприятных факторов (инфекции, интоксикации, психотравмы и другие) и отсутствии адекватной фармакологической поддержки прогрессирующее токсическое поражение нервной системы приводит к развитию выраженного и стойкого астено-вегетативного синдрома с микроорганической симптоматикой.

Таблица 2 – Клинические синдромы последствий поражений ЦНС нейротоксикантами

№	Характер поражения (стадия)	Клинические синдромы
---	-----------------------------	----------------------

1	Функциональное изменение центральной нервной системы	Вегетативная дисфункция (дистония), неврастенический синдром с вегетативной дисфункцией, эмоционально-вегетативная неустойчивость, отдельные астенические расстройства
2	Переходная стадия из функциональной в органическую	Астенический и астено-невротический синдром с микроорганической симптоматикой
3	Органические поражения центральной нервной системы	Токсическая энцефалопатия (астено-органический, психо-органический синдром)

Структура астенического синдрома представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 – Структура астенического синдрома [16]

Астенический синдром является следствием не только острых и хронических интоксикаций – это проявление многих функциональных расстройств и заболеваний различного генеза, как соматического, так и психогенного характера [17]. Астения является полиморфным синдромом. Кроме слабости и утомляемости, как правило, наблюдаются и иные расстройства, спектр которых достаточно широк:

- когнитивные симптомы (нарушение внимания, рассеянность, снижение памяти);
- болевые расстройства (кардиалгии, абдоминалгии, дорсалгии);
- вегетативная дисфункция (тахикардия, гипервентиляционные расстройства, гипергидроз);
- эмоциональные расстройства (чувство внутреннего напряжения, тревожность, лабильность или снижение настроения, страхи);

– мотивационные и обменно-эндокринные расстройства (диссомнии, снижение либидо, изменения аппетита, похудание, отечность, дисменорея, предменструальный синдром);

– гиперестезии [18].

После острых поражений тяжелой степени нередко развивается токсическая энцефалопатия (астеноорганический или психоорганический синдром). Энцефалопатия развивается вследствие диффузного органического поражения головного мозга и характеризуется выраженной астенизацией и грубыми рассеянными симптомами поражения преимущественно в области ствола мозга, а также диэнцефальных и гипоталамических его отделов.

Как следует из схемы, приведенной на рисунке 2, ключевыми звеньями психоорганического синдрома являются интеллектуально-мнестическое снижение и расстройства эмоций. Неизменно присутствуют сдвиги со стороны вегетативной нервной системы, иногда выявляются эндокринные дисфункции, а также метаболические нарушения. Очевидно, что в данном случае должна идти речь не только психопатологическом, но и неврологическом феноменах. В частности, в неврологической практике значительная часть проявлений психоорганического синдрома нередко определяется рабочим термином «энцефалопатия» [19].



Рисунок 2 – Структура психоорганического синдрома [16]

По своему течению токсическая энцефалопатия отличается стойкостью наблюдаемых нарушений и их неуклонным прогрессированием. Различают следующие уровни развития энцефалопатии:

- астенический тип – наиболее простой и легкий по своей структуре;
- взрывчатый тип – наличие более грубых изменений личности с характерной взрывчатостью и конфликтностью;
- апатический тип – наличие резкого снижения психической активности с наиболее выраженной социальной дезадаптацией;
- смешанный тип – включает особенности всех типов.

Астено-органический синдром сопровождается необратимым нарушением психоэнергетического потенциала, что приводит к нарушениям в психической сфере пациентов. Усиление истероформных, ипохондрических, сенестопатических проявлений синдрома обычно отражает влияние дополнительных факторов на течение заболевания и является отражением личностных особенностей конкретного пациента. Перечисленные выше компоненты при этом состоянии более выражены, стойки, а симптоматика не меняется в процессе терапии. Для клинического течения токсической энцефалопатии характерно также появление патологических изменений личности по типу заострения преморбидных черт характера пациента или же невротического развития личности.

К легким степеням отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами относят функциональные изменения центральной нервной системы, к средним - астенические и астено-невротические синдромы с микроорганической симптоматикой и редкими пароксизмами диэнцефального уровня, а к тяжелым - токсические энцефалопатии и клинические формы с частыми пароксизмами диэнцефального уровня (еженедельно и чаще). Присоединение поражений внутренних органов утяжеляет клиническую картину отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами [20].

4.4. Диагностика последствий воздействия веществ нейротоксического действия со стороны ЦНС

Схема обследования пациентов зависит от степени тяжести поражения ЦНС и наличия сопутствующей патологии (таблица 3).

Таблица 3 – Схема обследования пациентов при поражении ЦНС

Структура диагностического обследования и последовательность этапов	Алгоритм осмотров врачей-специалистов или проведения этапов обследования
Врачебные осмотры: - лечащий врач- невролог	при поступлении, далее ежедневно
- консультация терапевта	при поступлении, далее по согласованию с лечащим врачом ежедневно или по клиническим показаниям
- консультация психиатра	при поступлении и выписке при наличии психических расстройств - по клиническим показаниям

Продолжение таблицы 3

- консультация офтальмолога	при поступлении, далее по клиническим показаниям
- консультация отоларинголога	по клиническим показаниям
- консультация профпатолога	по показаниям
2. Лабораторные и инструментальные исследования:	при поступлении и каждые 2-3 дня по медицинским показаниям
- общеклинический анализ крови;	при поступлении, далее по показаниям (не реже 1 раза в 6-7 дней)
- общеклинический анализ мочи;	при поступлении, далее по показаниям (не реже 1 раза в 6-7 дней)
- биохимические анализы крови (глюкоза, АЛТ, АСТ, билирубин, мочевины, креатинин обязательно, электролиты)	при поступлении, далее по показаниям, (не реже 1 раза в 6-7 дней), в том числе предусмотрено расширение спектра исследований
- иммунологический статус (показатели клеточного, гуморального иммунитета, оценка выраженности сенсibilизации к аутоантигенам)	по показаниям
- определение нейроспецифических факторов в крови (NSE, BDNF, S-100, MBP, GFAP и др.)	по показаниям
компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) головного мозга	по показаниям
- рентгенография легких;	при поступлении, далее по показаниям
- функция внешнего дыхания	по показаниям
- фибробронхоскопия	по показаниям
- электрокардиография;	при поступлении, далее по показаниям
- электроэнцефалография;	по показаниям
- эхоэнцефалография	по показаниям
- электронейромиография	по показаниям
- ультразвуковое исследование печени и почек	по показаниям
фиброгастродуоденоскопия	по показаниям

4.5. Коды МКБ-10, характеризующие отдаленные последствия поражения ЦНС в результате острого химического отравления нейротропными веществами

T65.8 Токсическое действие других уточненных веществ

T97 [Последствия токсического действия веществ преимущественно немедицинского назначения](#)

T98 [Последствия других и неуточненных воздействий внешних причин](#)

Y96 Факторы, имеющие отношение к работе

Y97 Факторы, связанные с загрязнением окружающей среды

Y36.7 Военные операции, связанные с использованием химического и другого вида оружия массового уничтожения

G92 Токсическая энцефалопатия

G90.8 Расстройства вегетативной нервной системы

F51 Расстройства сна неорганической этиологии

F05 Делирий, не вызванный алкоголем или другими психоактивными веществами

F06 Психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью

F07.9 Органическое расстройство личности и поведения, обусловленное болезнью, повреждением или дисфункцией головного мозга, неуточненное: органический психосиндром

F32 Депрессивный эпизод

F45.3 Нейроциркуляторная астения

F51.5 Кошмары

R44.1 Зрительные галлюцинации

R53 Астения, слабость, усталость

4.6. Профилактика последствий поражения ЦНС после тяжелых отравлений нейротоксикантами

Профилактика последствий воздействия нейротоксикантами должны основываться на следующих позициях:

– своевременное и полное оказание медицинской помощи в токсикогенной фазе интоксикации позволяет минимизировать проявления энцефалопатии в периоде исходов острых тяжелых отравлений нейротоксикантами;

– безусловно показана общеукрепляющая и нейропротекторная терапия, проводимая курсами по 2-3 недели 2-3 раза в течение 6-12 месяцев после острого тяжелого отравления нейротоксикантами.

Общие принципы лечения (терапии) пациентов, отравленных нейротоксикантами, подробно изложены в различных пособиях по клинической токсикологии и заключаются в следующем [21-25]:

– восстановление и поддержание жизненно важных функций пострадавшего;

– прекращение дальнейшего поступления и удаление из организма не всосавшегося яда;

- форсированное выведение из организма всосавшегося яда;
- применение специфических противоядий (антидотов);
- активное использование лекарственных средств патогенетической и симптоматической терапии, проведение органно-ориентированного медицинского пособия, восстановление гомеостаза организма.

В качестве общеукрепляющей терапии показаны:

- адекватный состоянию пациента режим труда и отдыха;
- психоэмоциональная разгрузка и аутотренинг;
- общеукрепляющие занятия физкультурой, водные процедуры и массаж;
- средства фитотерапии: плоды китайского лимонника, корень женьшеня, пантокрин, пустырник, «вегето-сосудистый» чай;
- прием витаминов (ретинола ацетат, аскорбиновая кислота, альфа-токоферола ацетат, тиамин хлорид, пиридоксина гидрохлорид); биотиков (глицин по 1 таблетке 3 раза в день под язык); элеутерококка по 1 капле от 2-х до 20 капель 3 раза в день, курсами продолжительностью по 2 месяца и периодичностью 1-2 раза в год с последующим постепенным снижением длительности курсов.

Далее в рамках данного раздела более подробно рассматриваются вопросы нейропротекторной фармакологической коррекции.

Обычно практика фармакотерапии нейропротекторами при назначении тех или иных лекарственных препаратов этой фармакологической группы ориентирована на учет конкретных для каждого лекарственного средства особенностей биологической активности [26]:

- наличие ноотропного (ноотропоподобного) действия, заключающегося в способности препарата повышать устойчивость организма и избирательно центральной нервной системы к действию различных повреждающих факторов при сохранении или повышении высших функций мозга;
- способность препарата сохранять (оптимизировать) метаболическую активность нервных клеток при воздействии повреждающих факторов;
- способность препарата восстанавливать нарушенный метаболизм и компенсировать энергетический дефицит в нервных клетках;
- способность препарата оказывать антиоксидантный (антисвободнорадикальный) эффект;
- способность препарата прямо активировать нейротрофические процессы за счет стимуляции спраутинга и выработки нейротрофических факторов;
- способность препарата препятствовать развитию нейрональной дегенерации вследствие различных патологических процессов (аутоиммунных, токсических, возрастных, ускоренного апоптоза).

Т.А. Воронина и С.Б. Середенин предложили классификацию, в которой нейропротекторы и ноотропы объединены в одну фармакологическую группу [27].

Классификация веществ с ноотропным и нейропротекторным действием (с изменениями):

1. Активаторы метаболизма мозга и белково-нуклеинового синтеза

1.1. Пирролидоновые ноотропные препараты: пирацетам, фенотропил, прамирацетам, унифирам, сунифирам и другие.

1.2. Вещества природного происхождения и близкие к ним: церебролизин, актовегин, церебрал, цереброкурин, кортексин, пиритинол и другие.

2. Ноотропные препараты, реализующие действие через нейромедиаторные системы

2.1. Холинергические вещества

2.1.1. Вещества, вызывающие увеличение синтеза ацетилхолина и его выброс;

2.1.2. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы;

2.1.3. Реактиваторы ацетилхолинэстеразы;

2.1.4. Агонисты М-холинорецепторов;

2.2. Вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот;

2.3. Вещества, влияющие на систему ГАМК;

2.4. Вещества, влияющие на серотонинергическую систему;

2.5. Вещества, влияющие на дофаминергическую систему и ингибиторы моноаминоксидазы (МАО);

2.6. Вещества, влияющие на аденозиновую систему, фосфодиэстеразу;

3. Нейропептиды и их аналоги;

4. Нейростероиды и мелатонин;

5. Антиоксиданты;

6. Антагонисты кальция;

7. Церебральные вазодилататоры;

8. Витамины и их аналоги, пищевые добавки, вещества растительного происхождения;

9. Комбинированные препараты.

Одним из наиболее распространенных нейропротекторов считается цитофлавин [28-30]. Комплексный препарат, включающий рибоксин (инозин), янтарную кислоту, рибофлавин (витамин В2) и никотинамид (витамин РР). Механизмы фармакологической активности цитофлавина весьма многочисленны, подтверждены антиоксидантный, антигипоксанта́ный, репаративный и иные эффекты препарата (рисунок 3). Нейропротекторное действие препарата установлено в условиях острых отравлений различными нейротоксикантами [29, 31]. Имеются сведения об эффективности цитофлавина в условиях хронической алкогольной интоксикации [32, 33]. С целью профилактики поражений ЦНС после отравлений нейротоксикантами цитофлавин должен назначаться по 1 таблетке 3 раза в день длительно (продолжительность курсового использования до 2 месяцев), желательно повторение курса лечения препаратом через 4-6 месяцев после окончания первого курса.



мнестические функции,
устраняет эмоциональные
нарушения

энергопродукцию в
процессе гликолиза без
накопления лактата и
усиления ацидоза,
восстанавливает
энергетический
потенциал клетки

некроза, перераспределяет
кислород в жизненно важные
органы (мозг, почки, печень,
миокард)

-18

центральную холинергическую и улучшает периферическую холинергическую передачу, улучшает нейрональные мембраны [35].
Улучшает периферическую холинергическую передачу, улучшает нейрональные мембраны [35].

Рисунок 3 – Компоненты спектра активности и механизмы фармакологических эффектов цитофлавина [30]

В фармакологическую группу нейропротекторов природного происхождения обычно включают и препараты, содержащие полипептидные комплексы (церебролизин, кортексин), короткие пептиды (семакс, кортаген, пинеалон, селанк и другие) [26, 27, 36].

Метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (Семакс) – синтетический пептид, созданный на основе фрагмента АКТГ (4-7) с дополнительно включенным в состав трипептидом Pro-Gly-Pro, обеспечивающим защиту от гидролизующего действия пептидаз. Данный препарат является физиологическим стимулятором памяти. Он ослабляет психическую усталость, улучшает адаптацию к разрушительному воздействию ишемии на головной мозг, что обычно сопутствует цереброваскулярным расстройствам, болезни Паркинсона, длительным стрессам. Схема профилактического назначения семакса: 3 капли 4 раза в день в каждую ноздрю в течение 4 - 6 недель; перерыв между курсами 3 – 4 недели; далее - повторный курс под наблюдением невролога.

Одним из представителей группы пептидных нейропротекторов является также препарат треонил-лизил-пролил-аргинил-пролил-глицил-пролин-диацетат (селанк), представляющий собой синтетический аналог регуляторного пептида тафцина (0,15% раствор, назальные капли). Механизм действия селанка на ЦНС во-первых, связан с изменением кругооборота катехоламинов (норадреналин, дофамин) и серотонина в эмоциогенных структурах мозга, что обусловлено влиянием на активность ключевых ферментов, контролирующих биосинтез моноаминов de novo (тирозин- и триптофангидроксилазу); во-вторых, являясь ингибитором энкефалиназ, он препятствует ускоренному распаду энкефалинов. Установлено также протекторное действие препарата на норадренергическую систему мозга. Таким образом, селанк восстанавливает активность нейромедиаторных систем, вызывающих формирование чувства беспокойства, тревожности, страха и раздражительной слабости. В восстановительный период после перенесенных интоксикаций рекомендуется назначать препарат по 2 капли в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 7-10 дней.

Церебролизин, относящийся к группе нейротрофических пептидных препаратов, является гидролизатом белковой вытяжки из головного мозга молодых свиней, препарат на 85% состоит из аминокислот и на 15% из пептидов. Основными механизмами действия активной пептидной фракции церебролизина являются: регуляция энергетического метаболизма мозга, собственное нейротрофическое воздействие (аналогичное действию эндогенных нейропептидов – фактора роста нервов NGF, мозгового нейротрофического фактора BDNF) и модулирование активности эндогенных факторов роста, а также взаимодействие с системами нейропептидов и нейромедиаторов. Применяется препарат на стадии реабилитации находящихся в стационаре пациентов, назначается 1 раз/сутки,

вводится внутривенно, капельно по 10-30 мл на инфузию на протяжении 3-4 недель курса реабилитации.

Кортексин – отечественный препарат пептидной природы (структуры), полученный путем ферментативного гидролиза тканей мозга молодых (не старше 12 месяцев) телят или свиней. Содержит комплекс левовращающихся аминокислот, биологически активных полипептидов с молекулярной массой от 1 до 10 кДа и микроэлементов. Механизм действия кортексина связан с его метаболической активностью: компоненты препарата, свободно преодолевая гематоэнцефалический барьер, регулируют соотношение тормозных и возбуждающих нейромедиаторов, уровень серотонина и дофамина, оказывают ГАМКергическое воздействие на чувствительные синапсы, обладают антиоксидантной активностью, нормализуют глутамат-кальциевые каскады, замедляют процессы апоптоза. Препарат вводят внутримышечно, в дозе 10 мг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней.

Актовегин и солкосерил, которые представляют собой депротеинизированные диализаты крови молодых телят, относят к группе фармпрепаратов, получаемых из депротеинизированной крови. Препараты повышают обмен высокоэнергетических фосфатов, усиливают окислительное фосфорилирование (под их влиянием активируются ферменты окислительного фосфорилирования пируват-, сукцинатдегидрогеназа, цитохром-С-оксидаза), увеличивают активность фосфатаз, приток калия в клетки и повышают активность калийзависимых ферментов - каталаз, сахараз, гликозидаз, увеличивают скорость распада продуктов анаэробного гликолиза - лактата и γ -гидроксибутирата, проявляют антиоксидантное и антигипоксантное действие. Эти препараты активируют клеточный метаболизм путем увеличения транспорта и накопления глюкозы и кислорода, а также усиливая их внутриклеточную утилизацию. Данные процессы приводят к ускорению метаболизма АТФ и повышению энергетических ресурсов клетки. Для профилактики поражений ЦНС после перенесенных интоксикаций нейротропными агентами актовегин или солкосерил рекомендуется принимать по 1-2 драже 2-3 раза в день курсами продолжительностью 2-6 недель.

Использование обратимых ингибиторов АХЭ (ОИАХЭ) центрального действия в схемах лечения нейродегенеративных заболеваний началось более 30 лет назад и оказалось весьма перспективным направлением. Донепезил, ривастигмин, галантамин и другие препараты широко используются при лечении болезней Альцгеймера, Паркинсона, церебральной деменции [37-40]. ОИАХЭ обратимо блокируют активность как ацетилхолинэстеразы (АХЭ), так и бутирилхолинэстеразы. В случае ингибирования АХЭ накапливающийся в синаптической щели ацетилхолин усиливает холинергическую нейротрансмиссию, что и является основой прокогнитивных эффектов ОИАХЭ [38]. Обратимые ингибиторы АХЭ целесообразно сочетать с мемантином (ингибитором каналов NMDA-рецепторов). Усиление холинергической передачи с участием галантамина потенцирует способность мемантина ослаблять эксайтотоксичность, обусловленную глутаматом [41]. Препараты обратимых ингибиторов холинэстеразы могут с успехом

использоваться в схемах лечения пациентов с отдаленными последствиями острых отравлений нейротоксикантами.

Таким образом, нейропротекторы представляют важнейший класс препаратов, использование которых необходимо для профилактики нарушений ЦНС после тяжелых отравлений нейротоксикантами.

4.7. Лечение последствий поражения ЦНС после тяжелых отравлений нейротоксикантами

Лечение уже сформировавшегося комплекса отдаленных последствий предполагает использование препаратов различных фармакологических групп, поскольку возникает проблема устранения различных нарушений нервной деятельности на различных уровнях: когнитивных, моторных, сенсорных, сомато-вегетативных, эмоциональных, морфологических, биохимических и иных.

Принцип лечения больных с последствиями поражения ЦНС после отравлений нейротоксикантами заключается в комплексном использовании общеоздоровительных мероприятий, а также средств патогенетической и симптоматической медикаментозной терапии.

Схемы лечения сформировавшегося комплекса отдаленных последствий тяжелых отравлений нейротоксикантами должны включать препараты различных фармакологических групп: транквилизаторы, ноотропы, антидепрессанты, нейролептики, нормотимики, антиоксиданты, антигипоксанты, гормоны, модуляторы и индукторы цитокинов, витамины, блокаторы кальциевых каналов, модуляторы нейромедиаторных систем, стимуляторы синтеза белка, актопротекторы, адаптогены [42-46].

Основные механизмы действия средств патогенетической терапии заключаются в следующем:

- модуляция активности процессов нервной и гуморальной регуляции;
- предотвращение последствий нарушения биоэнергетики на клеточно-тканевом уровне;
- нормализация проницаемости гистогематического барьера;
- прерывание каскада биохимических нарушений.

Лечение патологических состояний (синдромов и симптомов)

Всем больным, независимо от степени тяжести поражения ЦНС, назначается базисная терапия, включающая препараты из вышеперечисленных групп патогенетических средств. Выбор конкретного лекарственного средства зависит от характера преобладающего симптомокомплекса, а также от доступности данного препарата в аптечной сети. Перечень и дозы препаратов должны подбираться строго индивидуально. Лечение проводится курсами каждые 6 месяцев, при этом смена подобранных лекарств нежелательна. Необходимо учитывать фармакокинетические параметры применяемых препаратов и возможность развития осложнений при их взаимодействии.

Общий алгоритм лечебных мероприятий:

- назначение терапии, направленной на коррекцию соматических нарушений;

- назначение психофармакотерапии по показаниям;
- проведение психотерапии;
- мониторинг состояния пациента.

При развернутой картине поражения центральной нервной системы (токсическая энцефалопатия), наряду с вертебро-базиллярной, мозжечковой и пирамидной недостаточностью, на первое место в большинстве случаев выходят психосоматические нарушения с ипохондрическим компонентом.

Для уменьшения выраженности тревоги, страха и эмоциональной напряженности назначаются транквилизаторы (анксиолитики). В зависимости от характера фармакологического действия их делят на дневные транквилизаторы, не вызывающие значительной сонливости и миорелаксации, и транквилизаторы с выраженным седативным эффектом, которые применяют как снотворные средства.

Основные эффекты транквилизаторов:

- анксиолитический, или транквилизирующий,
- седативный,
- миорелаксирующий,
- снотворный,
- вегетостабилизирующий,
- противосудорожный.

В спектре действия некоторых анксиолитиков иногда выделяют психостимулирующий (медазепам, оксазепам, тофизопам), тимоаналептический (алпразолам) и антифобический (алпразолам, клоназепам) компоненты их психоактивности.

В настоящее время в клинической практике терапии поражений ЦНС отдается предпочтение транквилизаторам бензодиазепинового ряда: диазепаму, лоразепаму и снотворным средствам бензодиазепинового ряда, например, нитразепаму.

Преимущества бензодиазепинов перед другими психотропными средствами, применяемыми при лечении токсической энцефалопатии:

- относительная безопасность и более низкий наркотический потенциал по сравнению с другими гипноседативными препаратами;
- возможность устранения психопатологических расстройств (например, тревоги, возбуждения) без существенного угнетения дыхания;
- наличие противосудорожной активности;
- при использовании не развиваются экстрапирамидные нарушения, отсутствуют фармакологические эффекты, подобные активности холиноблокаторов.

Главный механизм фармакологической активности — это способность бензодиазепинов оказывать стимулирующее действие на «бензодиазепиновую» часть ГАМК-рецепторов, регулирующих активность хлорных каналов. Бензодиазепины активируют рецептор, повышают проходимость хлора по его каналу внутрь клеток и восстанавливают гиперполяризацию мембран ГАМК-ергических нейронов, в результате чего исчезают тремор, тахикардия, гипергидроз, тревога, судороги и другие негативные проявления.

В связи с тем, что транквилизаторы бензодиазепинового ряда способны вызывать эйфорию, а, следовательно, при злоупотреблении их приемом возможно формирование психической зависимости, необходимо помнить о необходимости своевременной отмены этих препаратов. Отменяют транквилизаторы плавно, при этом следует избегать одномоментной отмены лекарственных препаратов производных бензодиазепина.

В психоневрологической практике недопустимо превышать максимальную терапевтическую дозу препаратов бензодиазепинового ряда. Обычно используют следующие дозы: 0,5% раствор диазепама по 2-4 мл в/м, в/в, в/в капельно, суточная доза — до 0,06 г; 0,1% раствор бромдигидрохлорфенилбензодиазепина (феназепама) по 1-4 мл в/м, в/в, в/в капельно, или бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам) в таблетках по 0,0005; 0,001 г, суточная доза до 0,01 г; лоразепам по 0,0025-0,015 г; оксазепам по 0,01-0,09 г/сут.

Снотворные средства (гипнотики) вызывают сон или облегчают его наступление. Все снотворные средства укорачивают период засыпания и/или удлиняют продолжительность сна, но по-разному влияют на соотношение фаз парадоксального и медленноволнового сна. Эти препараты выделены в отдельную фармакологическую группу, однако снотворный эффект характерен для лекарственных средств многих фармакологических групп (например, антипсихотиков, транквилизаторов, антигистаминных препаратов, противосудорожных препаратов). Лекарственные средства, минимально изменяющие физиологическую структуру сна, наиболее предпочтительны при лечении бессонницы (например, зопиклон, золпидем). Гипнотики следует назначать только в случаях, когда бессонница приводит к формированию выраженного дистресса. Развитие явления фармакологической толерантности проявляется в виде необходимости постоянного увеличения дозы препарата для поддержания снотворного эффекта. Для уменьшения риска развития лекарственной зависимости от снотворных средств рекомендуют применение прерывистых курсов со сменой препаратов и осуществление контроля дозы препарата, принимаемой пациентом для достижения сна. При отмене гипнотиков в течение нескольких дней отмечается ухудшение качества сна до тех пор, пока не восстановится естественный режим сна и бодрствования.

Нейрометаболические стимуляторы (ноотропы, церебропротекторы) – средства психоаналептического действия, активизирующие метаболические процессы в головном мозге и обладающие антигипоксическим эффектом. Эти лекарственные препараты повышают общую устойчивость организма к действию экстремальных факторов. Терапевтическая селективность ноотропов представлена в таблице 4.

Ноотропы противопоказаны при психомоторном возбуждении, тяжёлых нарушениях функции печени и почек, повышенной чувствительности к подобным препаратам, аллергической реакции на их приём. Эти препараты не рекомендуется принимать в период беременности и лактации.

Обычно используют следующие дозы: пирацетам – разовая доза 400-1200 мг, средняя суточная доза 2400-3200 мг; гамма-аминомасляная кислота – средняя суточная доза 3000-3750 мг; никотиноил гамма-аминомасляная кислота – разовая доза 20-50 мг, средняя суточная доза 40-300 мг; пиритинол – средняя суточная доза 200-600 мг; церебролизин – в/м

1-5 мл, в/в 10-60 мл, ежедневно в течение 4 недель; этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол) – 50-300 мг, максимальная доза – 800 мг.

Таблица 4 – Терапевтическая селективность нейропротекторов

Действие	Симптомы	Препараты
Психостимулирующее	апатия, психическая инертность, психомоторная заторможенность	Пирацетам, пиритинол, пикамилон, фенотропил, меклофеноксат, инстенон
Антиастеническое	слабость, вялость, истощаемость, явления психической и физической астении	пирацетам, пиритинол, пикамилон, фенотропил, фенибут, аминалон, инстенон
Седативное (транквилизирующее)	раздражительность, эмоциональная слабость	Фенибут, пикамилон, пирацетам, пиритинол
Антидепрессивное	сниженное настроение	Пиритинол, пирацетам, фенотропил, инстенон'
Ноотропное	нарушение высших корковых функций, снижение уровня суждений, критических возможностей, кортикального контроля, субкортикальной активности	Все классы ноотропных препаратов
Мнемотропное	Нарушение памяти, обучаемости	Все классы ноотропных препаратов
Адаптогенное	толерантность к различным экзогенным факторам, в том числе к лекарственным средствам	Все классы ноотропных препаратов
Вазовегетативное	головные боли, головокружение, вегетативная неустойчивость в рамках церебральных синдромов	Пирацетам, пиритинол, пикамилон, инстенон, фенотропил, фенибут

Наилучший эффект при лечении энцефалопатии оказывает сочетание ноотропов (пирацетама, фенибута, пиритинола (энцефабол, энебол), холина альфосцерата, кортексина, танакана, актовегина) с вазоактивными средствами (платифиллин, пентоксифиллин, винпоцетин, инстенон). В клинической практике более широко стали использоваться комбинированные препараты ноотропного действия (например, омарон /ирализин, фезам/). Омарон содержит пирацетама 400 мг и циннаризина 25 мг. Препарат обладает ноотропным и вазоактивным действием. Оба компонента усиливают действие друг друга, одновременно уменьшая количество побочных эффектов.

Когда на ведущее место в психосоматической патологии выходит сочетание тревожно-депрессивных проявлений, то в ряде случаев приходится прибегать к назначению антидепрессантов. Тианептин (коаксил) – современный препарат с высокой антидепрессивной эффективностью, оказывает благоприятный эффект на когнитивные функции, вегетативную симптоматику, потенцирует действие гипотензивных препаратов и

уменьшает частоту гипертонических кризов. Препарат можно комбинировать почти со всеми лекарственными препаратами (исключая ингибиторы МАО). При лечении используют стандартную дозу – 1 таблетка 3 раза в день (37,5 мг) на протяжении не менее 3-х месяцев.

По показаниям могут назначаться и другие антидепрессанты, которые следует использовать в следующих дозах: амитриптилин – средняя суточная доза 75-100 мг; имипрамин – средняя суточная доза 75-150 мг; кломипрамин – средняя суточная доза 75-150 мг; миансерин (леривон) – средняя суточная доза 30-90 мг; пипофезин (азафен) – средняя суточная доза 75-150 мг; тразодон (триттико) – средняя суточная доза 225-450 мг; пирлиндол (пиразидол) – средняя суточная доза 50-150 мг; пароксетин – средняя суточная доза 10-20 мг; сертралин – средняя суточная доза 25-150 мг; флувоксамин (феварин) – средняя суточная доза 50-150 мг; флуоксетин – средняя суточная доза 20 мг; циталопрам – средняя суточная доза 20 мг.

При наличии показаний (психические и эмоциональные расстройства, сопровождающиеся страхом, напряжением, возбуждением) назначают нейрелептики (антипсихотики). Среди них предпочтительны те, которые в относительно меньшей степени вызывают побочные экстрапирамидные эффекты. Тиоридазин (сонапакс) обладает избирательной антипсихотической активностью и адресуется в основном к состояниям тревоги, страха, выраженной напряженности. Применяется в суточной дозе 50-150 мг. В случае выраженности у больных тревоги, возбуждения, ипохондрических расстройств, истеричности, эмоциональной расторможенности, нарушений поведения, препаратом выбора может быть перициазин (неулептил). Его применяют в дозе 100-600 мг. Для коррекции разнообразных нарушений поведения больных, а также купирования раздражительности и дисфории рекомендуется также использовать зуклопентиксол (клопиксол), чьи побочные эффекты менее выражены, чем у других нейрелептических средств. Препарат применяют в дозе 25-100 мг.

Для лечения токсической энцефалопатии обязательно назначение пациентам витаминов группы В, С, РР, несколько реже используют витамины других групп. Назначают 5% раствор тиамин хлорида по 2-4 мл на введение, вводят внутримышечно и внутривенно капельно, 5% раствор пиридоксин гидрохлорида по 5-8 мл на введение, вводят внутримышечно и внутривенно капельно, 0,1% раствор никотиновой кислоты, вводят по 1-2 мл внутримышечно, 5% раствор аскорбиновой кислоты по 5-10 мл на введение, вводят внутримышечно и внутривенно капельно.

Наибольшей активностью обладают комбинированные готовые лекарственные формы витаминов, содержащие бенфотиамин – жирорастворимое производное витамина В1: пиридоксин + тиамин + цианокобаламин + [лидокаин] (мильгамма) и бенфотиамин (бенфогамма). Бенфотиамин всасывается и усваивается намного лучше по сравнению с эквивалентными количествами тиамин гидрохлорида. В стационаре целесообразно использовать инъекционную форму мильгаммы по 2,0 мл в/м на протяжении 5-10 дней с последующим переходом на пероральную форму. Длительностью назначения мильгаммы и бенфогаммы не менее 4-6 недель по 1 драже три раза в день.

Значительное место в терапевтических программах занимают препараты с антиоксидантной активностью. К их числу относятся: α -липоевая кислота (тиоктовая кислота), метадоксил, мексидол, цитофлавин. Препараты тиоктовой кислоты имеют две лекарственные формы — для парентерального и перорального применения. Парентерально α -липоевая кислота применяется в дозе 600 мг (24 мл препарата на 400 мл физического раствора).

Для коррекции нарушений антирадикальной защиты при оксидативном стрессе показан мексидол, обладающий широким спектром фармакологических эффектов, в частности, антиоксидантным, антигипоксическим, ноотропным, противосудорожным, анксиолитическим, вегетотропным, липидрегулирующим и антиатерогенным эффектами. Примерная схема лечения: по 0,4 мг в/в струйно или капельно на физиологическом растворе в течение 15 дней; затем по 1 таблетке 2 раза в день – 15 дней.

Цитофлавин представляет собой сбалансированный комплекс из двух метаболитов (янтарная кислота, инозин) и двух коферментов-витаминов — никотинамида (витамин РР) и рибофлавина мононуклеотида (витамин В2). Цитофлавин вводится в/в капельно по 10,0 на 200,0 мл физиологического раствора в течение 10 дней, затем - 2 месяца по 1 т. х 3 раза в день. Известна и пероральная лекарственная форма цитофлавина - таблетки в оболочке.

Следует подчеркнуть, что длительное течение процесса нейродегенеративных поражений может сопровождаться развитием аутоиммунного синдрома с участием иммунных факторов и механизмов в альтерации морфологических структур нервной ткани. Это требует применения технологий экстракорпоральной иммунокоррекции или назначения глюкокортикоидов, а также иммуносупрессантов.

Физиотерапевтические процедуры (ионофорез с новокаином или никотиновой кислотой, дарсонвализация, воздействие электрического поля ультравысокой частоты /ЭП УВЧ/, воздействие переменного магнитного поля /ПеМП/, прием хвойных ванн) в каждом конкретном случае следует подбирать индивидуально, по показаниям, а также по их переносимости пациентами.

При умеренных проявлениях сосудистой патологии (умеренно выраженная вегетативная дисфункция, в том числе по гипертоническому типу) рекомендуются психоэмоциональная разгрузка и аутотренинг; увеличение двигательной активности; назначение физиотерапевтических процедур: кислородных и хвойных ванн, дождевой и циркулярный души при температуре 35-36 градусов, гальванизация (15-20 мин) или УВЧ терапия на область шейных вегетативных ганглиев (атермическая дозировка, 7-10 мин) по показаниям.

Психотерапевтические подходы в лечении астении условно можно разделить на 3 варианта: 1) симптоматическая психотерапия, 2) психотерапия, направленная на патогенетические механизмы; 3) личностно-ориентированная (реконструктивная) психотерапия.

Симптоматическая психотерапия включает методики, целью которых является воздействие на отдельные невротические симптомы и общее состояние пациента. Это -

аутотренинг (в индивидуальном и групповом режимах), гипноз, внушение и самовнушение. С помощью подобных методик достигается снятие тревожного напряжения, придание оптимизма, уверенности в себе, усиливается мотивация больного на выздоровление.

Кроме вышеперечисленных методик целесообразно отметить когнитивно-поведенческую психотерапию, условно-рефлекторные техники, телесно-ориентированные методы, нейро-лингвистическое программирование. Основная цель когнитивно-поведенческой терапии помочь больному изменить патологическую перцепцию и интерпретацию болезненных ощущений, поскольку эти факторы играют значительную роль в поддержании симптомов астении. Когнитивная поведенческая терапия также может быть полезна для обучения пациента более эффективным копинг-стратегиям, что в свою очередь может привести к повышению его адаптивных возможностей.

Третью группу составляют методы, направленные непосредственно на этиологический фактор.

Суть этих методик - личностно-ориентированная психотерапия с реконструкцией базовых мотиваций личности. Их целью является осознание больным взаимосвязи феномена астении с нарушением в «системах отношений личности» и искаженных паттернах поведения. Основной их целью является реконструкция личности. К этой группе методов можно отнести психодинамическую терапию, гештальттерапию, семейную психотерапию.

Критерием эффективности медикаментозных и немедикаментозных методов лечения является стабилизация психофизического состояния больного.

Формулировка прогноза. Длительные наблюдения за пациентами показывают, что с течением времени приблизительно у 70% пациентов клиническая ситуация улучшается, а у 10%-20% пациентов наблюдается тенденция к ухудшению течения заболевания. Факторами риска неблагоприятного прогноза являются: пожилой возраст, большая длительность заболевания, тяжесть патологического процесса и наличие коморбидных психических заболеваний.

Библиография

- 1 Александров М.В. Состояние биоэлектрической активности головного мозга и психические расстройства при тяжелых отравлениях веществами депримирующего действия: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. – СПб, 2002. – 38 с.
- 2 Куценко С.А. Основы токсикологии: Научно-методическое издание. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004. – 720 с.
- 3 Головки А.И. Наркология. Общие вопросы и патогенез химических зависимостей / Под ред. проф. А.Г.Софронова. – СПб.: Издательство «Артиком», 2008. – 488 с.
- 4 Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. – Л.: Медицина, 1986. – 280 с.
- 5 Лужников Е.А. Клиническая токсикология. – М.: Медицина, 1982. – 368 с.
- 6 Cunha-Oliveira T., Rego A.C., Oliveira C.R. Cellular and molecular mechanisms involved in the neurotoxicity of opioid and psychostimulant drugs // Brain Res. Rev. – 2008. – Vol. 58, №1. – P. 192–208.
- 7 Cheng G.L., Zeng H., Leung M.K., Zhang H.J., Lau B.W., Liu Y.P., Liu G.X., Sham P.C., Chan C.C., So K.F., Lee T.M. Heroin abuse accelerates biological aging: a novel insight from telomerase and brain imaging interaction // Transl. Psychiatry. – 2013. – Vol. 3, № 5. – Article e260. – 10 p.
- 8 Koppel B.S., Samkoff L., Daras M. Relation of cocaine use to seizures and epilepsy // Epilepsia. – 1996. – Vol. 37, № 9. – P. 875–878.
- 9 Majewska M.D. Cocaine addiction as a neurological disorder: implications for treatment // NIDA Res. Monogr. – 1996. – Vol. 163. – P. 1–26.
- 10 Büttner A., Mall G., Penning R., Sachs H., Weis S. The neuropathology of cocaine abuse // Leg. Med. (Tokyo). – 2003. – Vol. 5. – Suppl. 1. – P. S240–S242.
- 12 Диагностика и медицинская реабилитация в отдаленном периоде профессиональной нейроинтоксикации у пожарных: Пособие для врачей / Сост.: [Колесов В.Г.](#), [Бодиенкова Г.М.](#), [Бенеманский В.В.](#) и др. – Иркутск, 2004. – 36 с.
- 13 Янно Л.В. Острые отравления веществами нервно-паралитического действия и Рих отдаленные последствия // Медицина труда и промышленная экология. – 1997. – № 6. – С. 5–7.
- 14 Безопасность, медицина труда и экология человека при уничтожении фосфорорганических отравляющих веществ: учебное пособие в помощь практическому врачу регионов уничтожения химического оружия / Под ред. А.А. Каспарова, В.Д. Ревы. – М., 2007. – 419 с.
- 15 Анализ исходов интоксикаций у лиц, перенесших острые отравления заринном и зоманом и разработка критериев оценки их трудоспособности (медицинские, социальные и экономические последствия): отчет о НИР / ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России; рук. Г.М. Казантинова; исполн.: Т.А. Сорокина [и др.]. – Волгоград, 1988. – 82 с. – Инв. № 148.
- 16 Шамрей В.К., Рустанович А.В. Военная психиатрия в схемах, таблицах и рисунках. – СПб., 2000. – 223 с.

- 17 Ахапкина В.И., Федин А.И., Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Эффективность фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости // Нервные болезни. – 2004. – № 3. – С. 28–32.
- 18 Дюкова Г.М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии // Лечение заболеваний нервной системы. – 2012. – Т. 2, № 2 (10). – С. 8–14.
- 19 Краснов В.Н. Психоорганический синдром как предмет нейропсихиатрии // Доктор.Ру. – 2011. – № 4 (63). – С. 34–42.
- 20 Мусийчук Ю.И., Янно Л.В. О состоянии исследований отдаленных последствий действия химических веществ на людей // Гигиена труда и профзаболевания. – 1988. – № 9. – С. 4–8.
- 21 Софронов Г.А., Александров М.В., Головки А.И. и др. Экстремальная токсикология: Учебник / Под ред. Г.А. Софронова, М.В. Александрова / 2-е изд., исправ. – СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2016. – 256 с.
- 22 Острые отравления лекарственными средствами и наркотическими веществами. Часть 1 // Е.Ю. Бонитенко, Ю.Ю. Бонитенко, Е.С. Бушуев, С.А. Куценко, А.И. Головки, Т.В. Горбачева, С.П. Нечипоренко / Под ред. проф. Ю.Ю. Бонитенко и проф. С.П. Нечипоренко. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. – 440 с.
- 23 Могош Г. Острые отравления. Диагноз. Лечение. – Бухарест: Медицинское издательство, 1984. – 580 с.
- 24 Лужников Е.А. Клиническая токсикология. – М.: Медицина, 1994. – 256 с.
- 25 Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. – М.: Медицина, 1989. – С. 290–312.
- 26 Шабанов П.Д. Доказательность нейропротекторных эффектов полипептидных препаратов: нерешенные вопросы // Нервные болезни. – 2011. – № 1(4). – С. 17–20.
- 27 Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные и нейропротекторные средства // Экспер. и клинич. фармакол. – 2007. – Т. 70, № 4. – С. 44–58.
- 28 Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей. – СПб., 2005. – 36 с.
- 29 Васильев С.А. Нейрометаболическая терапия острых тяжелых отравлений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Петербургский НИИ скорой помощи имени И.И. Джанелидзе. – СПб., 2008. – 35 с.
- 30 Шабанов П.Д. Сукцинатсодержащие нейропротекторы // Поликлиника. – 2014. – № 5–1. – С. 32–34.
- 31 Ливанов Г.А., Мороз В.В., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Андрианов А.Ю., Базарова В.Г. Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями // Анестезиол.и реаниматол. – 2003. – № 2. – С. 51.
- 32 Чухрова М.Г., Федоров А.В., Захаров В.В. Цитофлавин в комплексном лечении больных с алкогольной зависимостью // Профилактическая и клиническая медицина. – 2005. – № 4. – С. 104–107.

33 Шевчук М.К., Лычаков А.В., Колбасов С.Е., Саватеева Т.Н., Любимов Ю.А., Мелихова М.В., Саватеев А.В. Цитофлавин в экспериментальной терапии хронической алкогольной интоксикации // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – Т. 105, № 6. – С. 80.

34 Ивницкий Ю.Ю., Головкин А.И., Софронов Г.А. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма: Учебное пособие для слушателей факультета руководящего состава медицинской службы. – СПб.: Изд-во ВМедА им. С.М.Кирова, 1998. – 82 с.

35 Виноградов О.И., Даминов В.Д., Рыбалко Н.В. Применение холина альфосцерата (глиатилин) у пациентов с ишемическим инсультом // Новости медицины и фармации. – 2014. – № 518. – С. 17–19.

36 Соловьев В.Б., Генгин М.Т. Роль нейропептидов и ферментов их обмена в адаптационных процессах и регуляции метаболизма при физической работе. – М., 2015. – 220 с.

37 Birks J.S., Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – № 4. – Article CD001191. – 82 p.

38 Campos C., Rocha N.B., Vieira R.T., Rocha S.A., Telles-Correia D., Paes F., Yuan T., Nardi A.E., Arias-Carrión O., Machado S., Caixeta L. Treatment of cognitive deficits in Alzheimer's disease: A psychopharmacological review // Psychiatr. Danub. – 2016. – Vol. 28, № 1. – P. 2–12.

39 Laver K., Dyer S., Whitehead C., Clemson L., Crotty M. Interventions to delay functional decline in people with dementia: a systematic review of systematic reviews // BMJ Open. – 2016. – Vol. 6, № 4. – Article e010767. – 13 p.

40 Matsunaga S., Kishi T., Yasue I., Iwata N. Cholinesterase inhibitors for Lewy Body disorders: A meta-analysis // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 19, № 2. – 15 p.

41 Prati F., Cavalli A., Bolognesi M.L. Navigating the chemical space of multitarget-directed ligands: from hybrids to fragments in Alzheimer's disease // Molecules. – 2016. – Vol. 21, № 4. – Article 466. – 12 p.

42 Ахматханова С.М., Казакова Ю.А., Карпов С.М., Шевченко П.П. Алкогольная энцефалопатия: современные методы лечения // Усп. соврем. естествознания. – 2014. – № 6. – С. 22–23.

43 Ненастьева А.М., Усманова Н.Н., Пинская Н.В. Применение α -липоевой кислоты при лечении алкогольной полинейропатии // Наркология. – 2015. – № 12. – С. 18–22.

44 Поварова О.В., Медведев О.С. Нейропротекторное действие витамина К // Экспер. и клинич. фармакол. – 2015. – Т. 78, № 10. – С. 40–44.

45 Chen Y. Organophosphate-induced brain damage: mechanisms, neuropsychiatric and neurological consequences, and potential therapeutic strategies // Neurotoxicology. – 2012. – Vol. 33, № 3. – P. 391–400.

46 Kaur S., Singh S., Chahal K.S., Prakash A. Potential pharmacological strategies for the improved treatment of organophosphate-induced neurotoxicity // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2014. – Vol. 92, № 11. – P. 893–911.

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»

Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации

Группа 12. Требования к профилактике заболеваний, защите здоровья населения от повреждающих факторов, охране репродуктивного здоровья и оказанию медико-социальной помощи

Клиника, диагностика, профилактика и лечение последствий поражений ЦНС после тяжелых отравлений нейротоксикантами

Методические рекомендации

ФМБА России МР12.

Директор Института, д.м.н.

М.Б. Иванов

Заместитель директора Института по клинической работе,
д.м.н.

А.В. Фомичев

Ученый секретарь, к.б.н

И.А. Шабунова

Исполнители:

Научный руководитель – заведующий лабораторией, д.м.н.

В.А. Кашуро

Ответственный исполнитель – заведующая лабораторией, к.м.н.

Н.В. Лапина

ведущий научный сотрудник, д.м.н., профессор

В.К. Козлов

главный научный сотрудник, д.м.н. профессор

Е.Б. Шустов

ведущий научный сотрудник, д.м.н., профессор

А.И. Головкин

ведущий научный сотрудник, к.м.н.

С.В. Степанов

старший научный сотрудник, к.б.н.

Е.Г. Батоцыренова