

Александровский В.Н.<sup>1</sup>, Карева М.В.<sup>1,2</sup>, Рожков П.Г.<sup>3</sup>

## Острые отравления производными барбитуровой кислоты. Барбитуровая кома

<sup>1</sup>ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», 129090, Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, Российская Федерация;

<sup>3</sup>ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр Федерального медико-биологического агентства», 129090, Москва, Российская Федерация

**Введение.** Цель исследования – обобщить многолетний опыт авторов по диагностике и лечению острых отравлений производными барбитуровой кислоты и представить результаты детального исследования клиники барбитуровой интоксикации, которые доказывают токсическое повреждающее действие на организм, вызывающее глубокое торможение функций центральной нервной системы (ЦНС) с преимущественным воздействием на кору и вегетативные центры ствола головного мозга.

**Материал и методы.** В исследование включены 385 пациентов с острыми отравлениями барбитуратами разной степени тяжести, находившихся на лечении в отделении неотложной токсикологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Оценена клинико-энцефалографическая картина острого отравления. Рассмотрены и проанализированы данные электроэнцефалографии (ЭЭГ) двух групп больных, с возможностью определения типа биоэлектрической активности мозга. Статистическая обработка материала выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics 26.0. Данные на соответствие нормальному распределению проверялись с помощью критерия Шапиро–Уилка ( $n \leq 50$ ). Распределение данных было ненормальное, в связи с этим определяли медиану ( $Me$ ), 25-й и 75-й процентиля в виде  $Me$  ( $Q1-Q3$ ). Для сравнения групп использовался критерий Манна–Уитни (независимые группы). Уровень значимости был принят  $p < 0,05$ . Информативное значение этих типов ЭЭГ для врача заключается в сопоставлении с особенностями клинических и токсикологических данных.

**Результаты и обсуждение.** Обобщая полученные результаты клинико-электроэнцефалографических изменений при отравлениях барбитуратами, отмечено, что выделенные типы биоэлектрической активности мозга, соответствуют определённой клинической симптоматике и свидетельствуют о различной степени тяжести отравления. Это даёт возможность практикующему врачу после записи ЭЭГ у больного, находящегося в коматозном состоянии, предварительно поставить диагноз острого отравления барбитуратами, целенаправленно проводить токсикологическое исследование и до получения анализа начать проведение специфического лечения.

Аналептик бемеград вызывает прямое стимулирующее влияние на ЦНС. При введении небольших доз бемеграда отмечалась умеренная активация биоэлектрической активности головного мозга. Наш опыт лечения больных с данным отравлением показал отрицательное воздействие больших доз бемеграда на ЦНС, что может привести к тормозящей фазе парабиотического торможения (по Н.Е. Введенскому).

**Выводы.** Отравление производными барбитуровой кислоты в настоящее время представляет серьёзную опасность для жизни и здоровья пациентов. Это делает актуальным вопрос о своевременной диагностике и проведении лечебных мероприятий на ранних этапах заболевания.

**Ключевые слова:** барбитуровая кислота; бемеград; диагностика; лечение; острые отравления; парабиотический процесс; парабиотическое торможение; полиритмическая активность; электроэнцефалография

**Соблюдение этических стандартов.** Исследование не требует представления заключения комитета по биомедицинской этике.

**Для цитирования:** Александровский В.Н., Карева М.В., Рожков П.Г. Острые отравления производными барбитуровой кислоты. Барбитуровая кома. Токсикологический вестник. 2022; 30(6): 359-369. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-6-359-369>

**Для корреспонденции:** *Карева Мария Владимировна*, заведующая приёмным отделением Центра острых отравлений для психических больных, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, Москва, Российская Федерация. E-mail: marlex2014@mail.ru

**Участие авторов:** *Александровский В.Н., Карева М.В.* – сбор и обработка материала, написание текста; *Рожков П.Г.* – концепция и дизайн исследования, редактирование. *Все соавторы* – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Поступила в редакцию: 22 сентября 2022 / Принята в печать: 12 декабря 2022 / Опубликовано: 30 декабря 2022

Alexandrovsky V.N.<sup>1</sup>, Kareva M.V.<sup>1,2</sup>, Rozhkov P.G.<sup>3</sup>

## Acute poisoning with barbituric acid derivatives. Barbituric coma.

<sup>1</sup>N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department, 129090, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup>FGBU "Scientific and Practical Toxicological Center of FMBA of Russia", 129090, Moscow, Russian Federation

**Introduction. Aim of the study.** To summarize the authors' many years of experience in the diagnosis and treatment of acute poisoning with barbituric acid derivatives and to present the results of a detailed study of the clinic of barbituric intoxication, which prove a toxic damaging effect on the body, causing a deep inhibition of the functions of the central nervous system (CNS) with a predominant effect on the cortex and autonomic centers of the brain trunk.

**Material and methods.** The analysis of 385 patients with acute poisoning with barbiturates of varying severity who were treated in the emergency toxicology department of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine was carried out. The clinical and encephalographic picture of acute poisoning was assessed. The EEG data of two groups of patients were considered and analyzed, with the possibility of determining the type of bioelectric activity of the brain. The informative value of these types of EEG for a physician is in comparison with the characteristics of clinical and toxicological data.

**Results.** Summarizing the obtained results of clinical and electroencephalographic changes in barbiturate poisoning, it was noted that the identified types of brain bioelectrical activity correspond to certain clinical symptoms and indicate different degrees of poisoning severity. This makes it possible for a practicing physician, after recording an EEG in a patient in a coma, to make a preliminary diagnosis of acute barbiturate poisoning, to purposefully conduct a toxicological study, and to begin specific treatment before receiving an analysis.

Analeptic bemegrid causes a direct stimulating effect on the central nervous system. With the introduction of small doses of bemegrid, a moderate activation of the bioelectrical activity of the brain was noted.

Our experience in treating patients with this poisoning showed a negative effect of large doses of bemegrid on the central nervous system, which can lead to an inhibitory phase of paralytic inhibition (according to N.E. Vvedensky).

**Conclusion.** Poisoning with barbituric acid derivatives currently poses a serious danger to the life and health of patients. This makes the issue of timely diagnosis and treatment measures in the early stages of the disease relevant.

**Keywords:** *barbituric acid; bemegrid; diagnostics; treatment; acute poisoning; paralytic process; paralytic inhibition; polyrhythmic activity; electroencephalography*

**Compliance with ethical standards.** The study does not require the submission of the conclusion of the biomedical ethics committee.

**For citation:** Alexandrovsky V.N., Kareva M.V., Rozhkov P.G. Acute poisoning with barbituric acid derivatives. Barbituric coma. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2022; 30(6): 359-369. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-6-359-369> (in Russian)

**For correspondence:** *Maria V. Kareva*, Head of the Admission Department of the Center of Acute Poisonings for Mental Patients, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department, 129090, Moscow, Russian Federation. E-mail: marlex2014@mail.ru

**Information about authors:**Alexandrovsky V.N., <https://orcid.org/0000-0002-0722-239X>Kareva M.V., <https://orcid.org/0000-0002-6561-843X>**Author contribution:** Alexandrovsky V.N., Kareva M.V. – collection and processing of material, writing the text; Rozhkov P.G. – the concept and design of the study, editing. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.**Funding.** The study was not sponsored.

Received: September 22, 2022 / Accepted: December 12, 2022 / Published: December 30, 2022

**Введение**

Производные барбитуровой кислоты, такие как фенобарбитал, барбамил, этаминал натрия при всасывании в кишечнике вступают в комплексную связь с белками плазмы.

При этом не связанная с белками часть препарата оказывает наркотическое действие.

По характеру действия на организм барбитураты относятся к группе веществ, которые обладают преимущественным воздействием на центральную нервную систему (ЦНС). Не отрицая возможность воздействия барбитуратов на различные структуры мозга, большинство авторов указывают, что основным отделом, на который воздействуют барбитураты, является ретикулярная формация [1–4]. В отдельных работах отмечено, что степень угнетения ретикулярной формации ствола мозга пропорциональна полученной дозе барбитуратов [4, 5].

Таким образом, токсическое повреждающее действие барбитуратов на организм связано с глубоким торможением функций ЦНС с преимущественным воздействием на кору и вегетативные центры ствола головного мозга.

Детальное исследование клиники барбитуровой интоксикации выявило основные клинические синдромы: коматозное состояние и другие неврологические расстройства (сужение зрачков, нарушение чувствительности, повышение или снижение сухожильных и кожных рефлексов и пр.), нарушение дыхания и гемодинамики в более тяжёлых случаях отравления.

Важную роль в оценке нейрофизиологической характеристики патологического процесса, по нашему мнению, играют электроэнцефалографические данные.

Впервые В.В. Правдич–Неминский в 1913 и в 1925 гг. произвёл запись биотоков мозга собаки, применяя для исследования биопотенциалов мозга малоинерционный струнный гальванометр. Он выделил в основном два ритма в электроэнцефалографии (ЭЭГ), соответствующих по частотному диапазону альфа- и бета-ритму.

Широкое внедрение барбитурового наркоза в хирургию потребовало более объективно-

го контроля за глубиной наркоза. С этой целью многими авторами были предложены различные классификации, определяющие стадийность при воздействии барбитуратов на биоэлектрическую активность мозга.

Использование бемегида для лечения отравлений барбитуратами нашло своё отражение в изменениях ЭЭГ.

Так, Е.В. Сгибнева и соавт. применяли бемегид с целью выведения из барбитурового наркоза 28 больных с одновременной регистрацией ЭЭГ. При введении бемегида на ЭЭГ отмечалась умеренная активизация биоэлектрической активности головного мозга. Авторы выявили следующие противопоказания для использования бемегида при барбитуровом наркозе: длительно не восстанавливаемое самостоятельное дыхание, отсутствие роговичного рефлекса и данные ЭЭГ, свидетельствующие о гипоксии мозга.

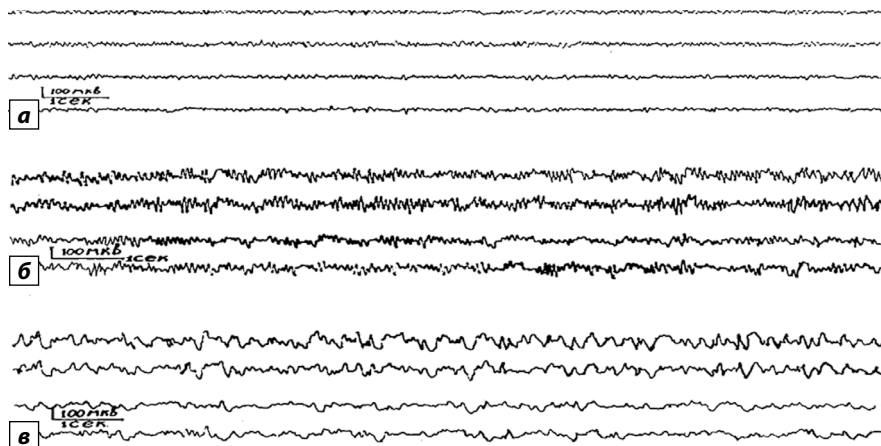
Для более удобного сопоставления клинических и ЭЭГ-данных считаем целесообразным описать клинические особенности, присущие каждой рассматриваемой группе больных.

Материалом исследований послужили ЭЭГ-данные, полученные у 385 больных с острыми отравлениями барбитуратами разной степени тяжести. 55 больных с лёгкой степенью отравления (I стадия), 250 пациентов с отравлением средней степени тяжести (II стадия) и 80 пациентов с отравлением тяжёлой степени тяжести (III стадия).

Клиническая картина при лёгкой степени отравления (I стадия) барбитуратами характеризовалась оглушением (52,5%) или сопорозным состоянием больных (47,5%). Зрачки были несколько сужены, со сниженной реакцией на свет. Заторможенность и сопорозное состояние сопровождалось мышечной адинамией и сниженными или несколько повышенными сухожильными рефлексами. Явлений нарушения дыхания в этот период не отмечалось.

Биоэлектрическая активность мозга на первой стадии отравления барбитуратами в остром периоде интоксикации характеризовалась преобладанием быстрой активности (55 наблюдений).

Диффузно во всех регистрируемых пунктах коры мозга на ЭЭГ основное место занимала ак-



**Рис. 1.** Электроэнцефалограмма больных с острым отравлением барбитуратами (лобные и затылочные отведения): а – электроэнцефалограмма больного Р., 30 лет (I тип); б – электроэнцефалограмма больной Б., 56 лет (II тип); в – электроэнцефалограмма больного Н. 27 лет (III тип).

**Fig. 1.** Electroencephalogram of patients with acute barbiturate poisoning (frontal and occipital leads): а – electroencephalogram of patient R., 30 years old (type I); б – electroencephalogram of patient B., 56 years old (type II); в – electroencephalogram of patient N., 27 years old (type III).

тивность с частотой 20–30 кол/с, с амплитудой 10–60 мкв. Эпизодически в передних отделах возникали волны с частотой 10–13 кол/с, с амплитудой 45–90 мкв.

Только в отдельных случаях на ЭЭГ имели место деформированные альфа-колебания амплитудой, пониженной до 30–65 мкв. Их вершины были расщеплены, заострены или, наоборот, уплощены. На этом фоне регистрировались колебания в ритме 14–20 кол/с с амплитудой 20–40 мкв, и эпизодически появлялись тета-колебания с амплитудой 30–50 мкв. Ритмическая световая стимуляция вызывала непостоянную кратковременную депрессию исходного ритма, сменяющегося более частыми ритмами и снижением общей амплитуды. Звуковая стимуляция фоновой активности не меняла.

Дополнительные виды исследования биоэлектрической активности мозга будут приведены ниже в специальном разделе данной работы.

Таким образом, на первой стадии отравления барбитуратами ЭЭГ в подавляющем числе наблюдений характеризовалась десинхронизированной активностью, что дало возможность выделить I тип изменений ЭЭГ (рис. 1, а). Уровень концентрации фенобарбитала в крови при этом типе ЭЭГ колебался в пределах от 0 до 0,051 г/л, в моче – от 0,016 до 0,160 г/л; для этаминала натрия: в крови – от 0,005 г/л до 0,007 г/л, в моче – от 0,025 до 0,093 г/л.

В целом приведённые концентрации барбитуратов соответствовали лёгкой стадии отравления и при активной дезинтоксикационной терапии быстро исчезали из биологических сред организма.

При средней степени тяжести отравления барбитуратами (II стадия) во всех случаях было отмечено состояние поверхностной комы, которая характеризовалась резким сужением зрачков, сниженной болевой чувствительностью, ослабленной реакцией зрачков на свет, сниженными

корнеальными и слуховыми рефлексамии, а также сниженным мышечным тонусом. Отмечались нарушения дыхания (30,4%), которые возникали за счёт механических препятствий (залипания языка, гиперсаливации, бронхореи и пр.).

Изменение ЭЭГ на этой стадии отравления сводилось к двум основным вариантам, что позволило нам разделить больных на две группы. По основным клиническим симптомам эти группы практически невозможно различить, однако преобладание явлений нарушения дыхания во 2-й группе свидетельствовало о более глубокой стадии интоксикации. Эти данные подтверждались тем, что устранение механических препятствий из верхних дыхательных путей не изменяло картины ЭЭГ.

В 1-й группе пациентов с отравлениями средней степени тяжести (83 наблюдения) ведущим в рисунке ЭЭГ было появление всплеск веретенообразных колебаний 11–13 кол/с и 14–16 кол/с. Последние обнаруживали тенденцию к более или менее регулярному чередованию периодов подъёма и спада амплитуд. На вершине веретен амплитуда достигала 120–200 мкв, в то время как в начальном и конечном периодах подъёма и спада амплитуда равнялась 30–80 мкв. На фоне этой активности периодически возникали отдельные колебания в ритме 8–10 Гц, с амплитудой 50–90 мкв. Кроме описанных изменений, регистрировались элементы бета-волн – 17–30 кол/с с амплитудой 10–80 мкв, а также отдельные медленные ритмы (4–7 кол/с) с амплитудой 40–60 мкв. В задних отделах мозга тенденция к организации веретенообразных всплеск была менее выражена, однако частота колебаний повторяла описанную фоновую активность. На некоторых ЭЭГ (8 наблюдений) исходная активность временами прерывалась медленной активностью 5–7 кол/с с амплитудой 70–130 мкв. В других случаях (12 наблюдений) медленные синхронные волны с частотой 2–6 кол/с с амплитудой 100–120 мкв составля-

Таблица 1 / Table 1

**Соотношение типов электроэнцефалограммы и частотного индекса при отравлении барбитуратами, Me (Q1–Q3)****The ratio of types of electroencephalogram and frequency index in barbiturate poisoning, Me (Q1–Q3)**

Частотный индекс	Тип электроэнцефалограммы								
	I		II		III		IV		V
	n = 17	p <sup>I-II</sup>	n = 20	p <sup>II-III</sup>	n = 12	p <sup>III-IV</sup>	n = 14	p <sup>IV-V</sup>	n = 13
α	33,5 (25,0–41,3)	> 0,05	36,5 (27,3–48,8)	> 0,05	44,5 (33,0–58,8)	< 0,01*	23,5 (14,3–35,8)	< 0,01*	7,5 (4,0–13,3)
β	33,5 (20,0–44,8)	< 0,05*	47,5 (35,3–58,8)	< 0,05*	21,5 (19,0–37,3)	> 0,05	13,5 (6,0–22,3)	< 0,05*	6,0 (5,0–12,8)
θ	13,0 (6,3–22,8)	> 0,05	18,5 (10,0–29,8)	> 0,05	22,0 (15,3–36,8)	> 0,05	17,5 (13,0–27,8)	< 0,01*	7,0 (5,8–14,3)
Δ	5,5 (3,0–8,3)	> 0,05	5,0 (2,0–6,8)	> 0,05	31,5 (22,0–41,8)	< 0,01*	18,5 (10,0–29,8)	< 0,01*	5,5 (3,3–10,8)
Периоды молчания ЭЭГ	—		—		—		27,0 (19,3–37,8)	< 0,01*	82,5 (50,0–110,8)

Примечание. p<sup>I-II</sup>, p<sup>II-III</sup>, p<sup>III-IV</sup>, p<sup>IV-V</sup> – сравнение показателей типов ЭЭГ. Здесь и в табл. 2: \* различия показателей статистически значимы между показателями (p < 0,05).

ли фоновую активность, на которую накладывались вышеописанные веретенообразные колебания. Амплитуда в задних отделах, по сравнению с передними, также была ниже.

Во 2-й группе больных с отравлением средней степени тяжести (167 наблюдений) основное место на ЭЭГ занимали деформированные дезорганизованные альфа-волны (8–12 кол/с с амплитудой 100–130 мкВ). Они перемежались с измененными по форме бета-колебаниями (13–30 кол/с с амплитудой 10–70 мкВ.).

Другим отчетливо выраженным компонентом в этом типе ЭЭГ были синхронные медленные колебания в ритме дельта – (1–4 кол/с с амплитудой 60–200 мкВ), на которые и накладывалась вышеописанная быстрая активность (табл. 1). Временами в рисунке ЭЭГ возникали отдельные тета-волны (5–7 кол/с с амплитудой 50–120 мкВ.). В задних отделах мозга амплитуда биопотенциалов была несколько снижена относительно передних отделов.

Световая и звуковая стимуляция в обеих группах больных изменений на ЭЭГ не вызывала (изучались вызванные зрительные потенциалы и изменения ЭЭГ на фармакологическую стимуляцию бемегридом).

Обобщая данные ЭЭГ обеих групп пациентов с отравлениями средней степени тяжести, мы выделили II и III типы ЭЭГ (рис. 1, б). Данные ЭЭГ, зарегистрированные у больных 1-й группы, где в основном превалировала веретенообразная активность, выделены во II тип ЭЭГ. Биоэлектрическая активность мозга 2-й группы больных, ко-

торая в основном представлена полиритмической активностью, выделена в III тип ЭЭГ (рис. 1, в).

Анализируя вышеописанные изменения ЭЭГ, необходимо отметить, что биоэлектрическая активность I и II типов ЭЭГ может напоминать допустимые варианты нормы [7], поэтому в данном случае информативное значение этих типов ЭЭГ для врача заключается в сопоставлении с особенностями клинических и токсикологических данных. В частности, наличие неглубокого коматозного состояния с явлениями гиперсаливации и трофическими нарушениями кожных покровов в сопоставлении с токсикологическими исследованиями, а также значительное нарушение реактивности мозга в ответ на звуковую и световую стимуляцию определяли лёгкую степень отравления барбитуратами. Третий тип ЭЭГ уже свидетельствовал о выраженных изменениях биоэлектрической активности мозга и в сочетании с описанной клинической картиной, и токсикологическими данными позволял оценить тяжёлую степень барбитуровой интоксикации.

При остром отравлении барбитуратами тяжелой степени тяжести (III стадия) все больные находились в состоянии глубокой комы с суженными или расширенными зрачками, с отсутствием реакции на свет, с отсутствием (79,3%) или резким снижением (18,9%) реакции на болевое раздражение. Корнеальные рефлексy в большинстве случаев отсутствовали. Тонус мышц был резко снижен, сухожильные рефлексy угнетены или отсутствовали. Встречаемые нарушения дыхания на этой стадии отравления в 32,2% случаев были

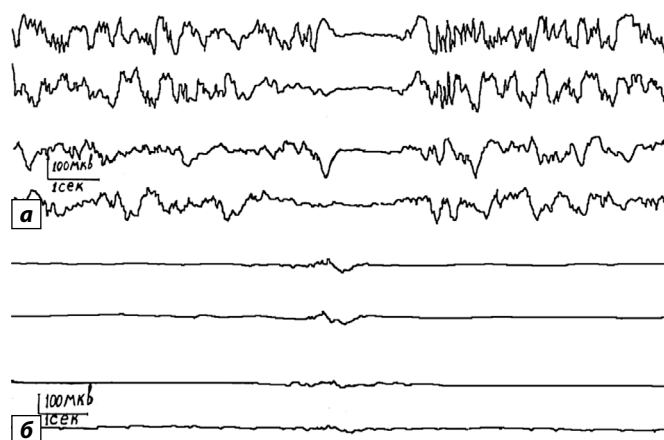
связаны со смешанной центральной и механической формой этого расстройства. Особенностью клинического течения отравления барбитуратами на этой стадии отравления были трофические расстройства (16,1%) в виде миозита или буллёзного дерматита.

Как и на предыдущей стадии отравления в связи с особенностями ЭЭГ, пациенты с тяжелой степенью отравления были подразделены на две группы.

На ЭЭГ в 1-й группе больных (44 наблюдения) основное место занимали периоды «биоэлектрического молчания» продолжительностью от 1 до 6 с, которые более или менее регулярно прерывались вспышками активности, начинающимися в форме комплекса «К». Последние регистрировались в виде медленных двухфазных волн, за которыми следовали более частые, периодически повторяющиеся дезорганизованные ритмы 8–13 в 1 секунду с амплитудой 20–180 мкВ и колебания частотой до 20 в 1 секунду с амплитудой 10–70 мкВ (рис. 2, а, б). Описанная биоэлектрическая активность прерывалась эпизодически возникающими синхронными вспышками медленных колебаний в ритме 5–7 кол/с с амплитудой 40–140 мкВ и 2–4 кол/с с амплитудой 50–200 мкВ.

Во всех наблюдениях амплитуда биопотенциалов в задних отделах мозга была ниже, чем в передних. Дезорганизованные и деформированные элементы альфа- и бета-ритмов у этих больных регистрировались лишь эпизодически, накладываясь на медленную активность. Амплитуда их была снижена до 10–15 мкВ. В задних отделах фоновая активность также была снижена. Ритмическая световая и звуковая стимуляция фоновой активности не меняла.

Во 2-й группе пациентов с тяжелой степенью отравления (36 наблюдений) глубина коматозного состояния соответствовала данной стадии, однако у всех больных этой стадии интоксикации барбитуратами коматозное состояние характеризовалось тотальной арефлексией, явлениями нарушения дыхания по смешанному типу и падением артериального давления, что расценивалось нами как состояние токсического шока. Состояние шока у больных этой группы подтверждалось выраженными изменениями гемодинамических показателей. В частности, центральное венозное давление было резко снижено или имело отрицательное значение. Соотношение гематокрита сдвигалось в сторону преобладания форменных элементов. Снижалась масса циркулирующей крови ( $50,6 \pm 0,6$  мл/кг), падал минутный объем крови ( $3,9 \pm 0,12$  л/мин), уменьшался ударный объем ( $40,5 \pm 0,7$  мл), причём общее перифе-



**Рис. 2.** Электроэнцефалограмма больных с отравлением барбитуратами (лобные и затылочные отведения): а – электроэнцефалограмма больного Н. 22 года (IV тип); б – электроэнцефалограмма больного Б. 42 года (V тип).

**Fig. 2.** Electroencephalogram of patients with barbiturate poisoning (frontal and occipital leads): а – electroencephalogram of patient N., 22 years old (type IV); б – electroencephalogram of patient B. 42 years old (type V).

рическое сопротивление несколько возрастало ( $1964 \pm 18,4$  дин  $\cdot$  с/см<sup>-5</sup>). Всё это в целом свидетельствовало о том, что основным звеном в гемодинамических нарушениях при экзотоксическом шоке при отравлении барбитуратами является относительная гиповолемия в результате увеличения ёмкости сосудистого русла в различных областях за счёт снижения тонуса сосудов [8].

Электроэнцефалограмма в этих случаях характеризовалась длительными периодами молчания (7–35 с), которые более или менее регулярно прерывались короткими вспышками биоэлектрической активности. Эти вспышки начинались, как и на предыдущей стадии, комплексом «К», после чего возникали низковольтные полиритмические колебания (8–13 кол/с с амплитудой 10–40 мкВ; 13–25 кол/с с амплитудой 10–40 мкВ; 4–7 кол/с с амплитудой 20–50 мкВ; 2–3 кол/с с амплитудой 30–50 мкВ). Описанные элементы накладывались на медленные волны. В задних отделах мозга амплитуда, как правило, по сравнению с передними была снижена в 2 раза (рис. 2, б). В 8 наблюдениях вспышки колебаний биопотенциалов представляли собой «спайк-волну» (60–200 мкВ), напоминающая эпилептиформную биоэлектрическую активность. Изменений фоновой активности в ответ на световую и звуковую стимуляцию не выявилось.

Анализируя клинические и ЭЭГ-данные у больных III стадии отравления, мы выделили IV и V типы ЭЭГ.

Короткие периоды биоэлектрического молчания на фоне полиритмической активности объединяли 1-ю группу больных III стадии отрав-

Таблица 2 / Table 2

**Изменение частотного индекса в ответ на введение тестовой дозы бемегида при острых отравлениях барбитуратами (лобно-височные отведения), Me (Q1–Q3)**  
**Change in the frequency index in response to the introduction of a test dose of bemegride in acute barbiturate poisoning (frontotemporal leads), Me (Q1–Q3)**

Частотный индекс	Тип электроэнцефалограммы					
	III		IV		V	
	Ф (n = 24)	Б (n = 10)	Ф (n = 12)	Б (n = 9)	Ф (n = 9)	Б (n = 5)
α	42,0 (34,3–58,8)	51,5 (38,0–58,8)	31,5 (24,3–48,8)	35,0 (32,0–46,8)	10,0 (6,3–15,8)	18,0 (10,3–25,8)
	$p < 0,01^*$		$p > 0,05$		$p < 0,01^*$	
β	16,5 (12,0–24,8)	12,0 (8,0–22,3)	19,0 (14,0–26,8)	24,5 (17,0–33,3)	8,5 (5,3–15,8)	5,0 (3,0–11,8)
	$p < 0,05^*$		$p > 0,05$		$p < 0,01^*$	
θ	15,0 (10,0–26,8)	18,5 (12,0–29,3)	11,5 (8,3–20,8)	25,0 (14,3–35,8)	5,0 (3,3–12,8)	15,5 (10,0–26,8)
	$p < 0,05^*$		$p < 0,01^*$		$p < 0,01^*$	
Δ	22,5 (14,3–35,8)	17,0 (11,0–29,8)	10,0 (6,3–15,0)	19,0 (13,0–26,0)	5,5 (3,0–10,8)	8,5 (5,0–14,8)
	$p < 0,05^*$		$p < 0,05^*$		$p < 0,01^*$	
Периоды биоэлектрического молчания	—	—	29,0 (20,0–38,8)	—	77,0 (49,3–99,8)	50,5 (30,0–70,8)
	—		—		$p < 0,01^*$	

Примечание. Ф – частотный индекс фоновой электроэнцефалограммы; Б – частотный индекс после введения «тестовой» дозы бемегида.

ления и выделенные нами в IV тип ЭЭГ – «высоковольтной полиритмии» с короткими периодами биоэлектрического молчания (см. рис. 2, а). Характерными признаками для ЭЭГ 2-й группы этой стадии отравления являлись длительные (7–35 с) периоды биоэлектрического молчания, более или менее регулярно прерываемые синхронными вспышками низковольтной активности. Эта закономерность позволила нам выделить V тип ЭЭГ – «длительных периодов биоэлектрического молчания» с короткими вспышками низковольтной активности (рис. 2, б). Концентрация барбитуратов у больных с IV и V типами ЭЭГ составила: в крови от 0,050 до 0,125 г/л, в моче от 0,200 до 0,490 г/л, для этаминала натрия: в крови от 0,01 до 0,196 г/л, в моче от 0,012 до 0,510 г/л. Приведенные нами концентрации барбитуратов в несколько раз превышали смертельную дозу и в сопоставлении с клинической картиной и ЭЭГ-данными свидетельствовали о крайне тяжёлом состоянии больных.

Ниже мы приводим результаты частотного индекса (рассчитанного в каждом выделенном нами типе ЭЭГ (см. табл. 1), и соотношение клинических стадий и типов ЭЭГ.

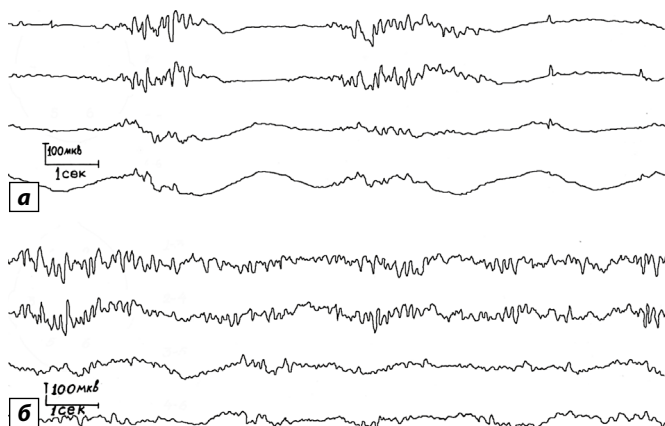
Обобщая полученные результаты клинико-электроэнцефалографических изменений при отравлении барбитуратами, следует отметить, что выделенные типы биоэлектрической активно-

сти, которые соответствуют определенной клинической симптоматике, являются объективными признаками, свидетельствующими о тяжести отравления.

Ретроспективный анализ ЭЭГ-данных в тяжёлых случаях острых отравлений (глубокая кома) показал закономерное появление периодов биоэлектрического молчания на фоне полиритмической активности только в этих случаях отравления. Это даёт возможность практически врачу после записи ЭЭГ у больного, находящегося в коматозном состоянии, предварительно поставить диагноз острого отравления барбитуратами, целенаправленно проводить токсикологическое исследование и до получения анализа начать проведение специфического лечения.

Представленные в табл. 2 исследования частотного спектра ЭЭГ дополняют наши выводы и показывают, что преобладание частых ритмов в лёгкой стадии отравления сменяется в тяжёлой стадии нарастанием периодов биоэлектрического молчания, которые становятся всё более длительнее и повторяются всё чаще на фоне полиритмической активности.

Анализируя выделенные нами I и II типы ЭЭГ, необходимо иметь в виду, что изменения биоэлектрической активности регистрировались у больных и в состоянии лёгкого отравления производными барбитуровой кислоты. Они



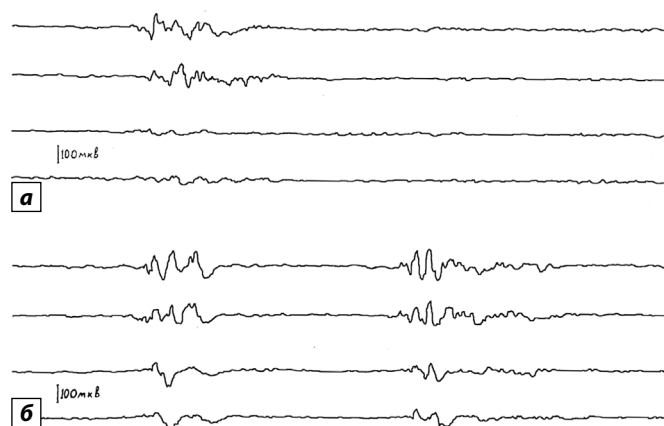
**Рис. 3.** Электроэнцефалограмма больного Б., 44 года, с отравлением барбитуратами (лобные и затылочные отведения): а – электроэнцефалограмма в остром периоде (IV тип); б – электроэнцефалограмма того же больного после введения «тестовой» дозы бемегирида.

**Fig. 3.** Electroencephalogram of patient B., 44 years old, with barbiturate poisoning (frontal and occipital leads). а – electroencephalogram in the acute period (type IV); б – electroencephalogram of the same patient after the introduction of a "test" dose of bemegride.

напоминали описанные в литературе изменения во время физиологического сна, когда на ЭЭГ отмечалось появление медленных волн и веретен во время «медленного» сна или возникновение быстрой кортикальной активности в период «быстрого» сна, что расценивается как активация группы нейронов, расположенных на уровне волюбового моста [9].

Группа больных, у которых зарегистрированы III, IV, и V типы ЭЭГ, находились в коматозном состоянии с выраженными изменениями рефлексов, что несомненно свидетельствовало о расстройствах в подкорковых структурах головного мозга.

В заключение этого раздела надо сказать, что значительное угнетение реактивности мозга при отравлении барбитуратами в ответ на световую стимуляцию, отмеченное нами выше, было зарегистрировано и в условиях барбитурового наркоза. В частности, при поверхностном наркозе возникали выраженные ответы на предъявление световых импульсов в виде монофазных поверхностно-положительных и двухфазных положительно-отрицательных вторичных ответов. Обнаруживалась также и тенденция к усвоению альфа-ритма. При углублении наркоза до стадии однородных волн, вызванных реакцией, выявить не удалось. Несколько похожие изменения были отмечены и в наших исследованиях, но уже при



**Рис. 4.** Электроэнцефалограмма больной А., 27 лет, с отравлением барбитуратами (лобные и затылочные отведения): а – электроэнцефалограмма в остром периоде (V тип электроэнцефалограммы); б – электроэнцефалограмма в остром периоде после введения «тестовой» дозы бемегирида.

**Fig. 4.** Electroencephalogram of patient A., 27 years old, with barbiturate poisoning (frontal and occipital leads). а – electroencephalogram in the acute period (V type of electroencephalogram); б – electroencephalogram in the acute period after the introduction of a "test" dose of bemegride.

острых отравлениях барбитуратами [10]. Эти данные подробно будут приведены ниже.

Ответная реакция ЭЭГ при различных афферентных раздражениях в значительной степени определяется соотношением специфических и неспецифических отделов головного мозга. В наших наблюдениях у больных с острыми отравлениями барбитуратами степень возбуждения этих структур значительно снижена, что, в свою очередь, проявляется отсутствием изменений на ЭЭГ в ответ на одиночную и ритмическую стимуляцию светом при визуальной её оценке. Однако использование бемегирида в качестве фармакологической пробы выявило определённые изменения на ЭЭГ, которые помогли оценить тяжесть отравления барбитуратами, а в ряде случаев провести дифференциальную диагностику. Бемегирид вводили внутривенно, струйно, в виде «тестовой» дозы 20 мл, после чего через 15–20 с записывали ЭЭГ, где оценивали её изменения в сравнении с фоновой активностью.

Введение «тестовой» дозы бемегирида при III типе ЭЭГ значительно оживляло биоэлектрическую активность мозга. В IV типе ЭЭГ в ответ на введение бемегирида отмечалось исчезновение периодов биоэлектрического молчания, в то время как в V типе ЭЭГ тестовая доза бемегирида лишь несколько укорачивала зоны молчания на ЭЭГ (см. табл. 2), (рис. 3, 4).



Таким образом, используя фармакологическую стимуляцию бемегридом при острых отравлениях барбитуратами (то есть получив на ЭЭГ выявленные реакции), мы имеем дополнительную оценку выделенных типов ЭЭГ.

В плане использования бемегрида как стимулятора биоэлектрической активности мозга необходимо отметить тот факт, что этот аналептик является специфичным только при отравлениях барбитуратами, вызывая определённые изменения фоновой ЭЭГ. Введение бемегрида при острых отравлениях ноксироном, производными бензодиазепинов, нейролептиками фенотиазинового ряда, а также при острых отравлениях этиловым алкоголем изменений на ЭЭГ не вызвало [11] (Александровский, 1979\*).

Такая специфичность бемегрида даёт дополнительные возможности для проведения дифференциальной диагностики коматозных состояний, вызванных острыми отравлениями перечисленными веществами. В то же время, используя более высокие дозы аналептика бемегрида в глубокой коме при отравлении барбитуратами до 200 мл внутривенного введения, мы отмечали на ЭЭГ полное исчезновение «периодов биоэлектрического молчания» и появления на ЭЭГ эпилептиформной активности, что свидетельствовало об отрицательном воздействии больших доз бемегрида на ЦНС. В дальнейшем фоновая активность снова восстанавливалась, свидетельствуя об отсутствии положительного лечебного эффекта.

Следует обратить внимание на тот факт, что в ряде статей по лечению острых отравлений производными барбитуровой кислоты, использование бемегрида представляется как антидотная терапия, что в корне неправильно. В целом бемегрид, являясь типичным аналептиком, вызывает прямое стимулирующее влияние на центральную нервную систему [12].

Такое чрезмерное воздействие стимулятора бемегрида на сниженную лабильность ЦНС может привести к тормозящей фазе парабиотического торможения (по Н.Е. Введенскому), к «срыву» соответствующих механизмов и резкому расстройству функций ЦНС.

Парабиотическое торможение, по мнению Н.Е. Введенского, носит универсальный характер, так как закономерности реагирования, выявленные при исследовании нервно-мышечного препарата, присущи целому организму.

\* ВДНХ СССР. Награждён медалью за разработку и внедрение метода электроэнцефалографии для дифференциальной диагностики острых отравлений.

Учение о парабиозе широко используется для объединения различных механизмов реагирования как отдельных органов, так и целого организма.

Внутривенное введение бемегрида вызывало оживление биоэлектрической активности, сопровождавшееся увеличением амплитуды, исчезновением периодов биоэлектрического молчания или их сокращения. Следует отметить, что периоды молчания прерывались более или менее короткими вспышками биоэлектрической активности, которые начинались комплексом «К», после чего возникала полиритмическая активность. В отдельных наблюдениях эти вспышки регистрировались в виде «спайк-волн», напоминая эпилептическую биоактивность. В целом такой ответ на введение стимулятора бемегрида и появление на ЭЭГ признаков эпилептической активности свидетельствовал об отрицательном воздействии специфического стимулятора, что являлось признаком чрезмерной перегрузки, сниженной лабильности ЦНС.

Впоследствии фаза перегрузки может привести к тормозящей фазе парабиотического торможения (по Н.Е. Введенскому), как мы уже говорили ранее, и к срыву соответствующих механизмов и резкому расстройству функции ЦНС вплоть до её гибели [13, 14].

Николай Петрович Резвяков [15] – основатель кафедры нормальной физиологии ИГМИ (Ижевский государственный медицинский институт), будучи последователем Н.Е. Введенского, исходя из его представлений о физиологической лабильности, предложил рассматривать парабиотический процесс как отдельную стадию парабиоза. В связи с этим, по его мнению, необходимо применять антипарабиотическое лечение, а в нашем случае – выведение барбитуратов из организма.

В 70-х годах XX века в инструкции к лечению острых отравлений производными барбитуровой кислоты были рекомендации применения раствора бемегрида с целью выведения из коматозного состояния без указания дозирования препарата. Однако наш опыт лечения больных с данным отравлением показал отрицательное воздействие больших доз бемегрида на ЦНС, что подтверждено ЭЭГ-исследованиями.

## Лечение

Клиническая диагностика отравления производными барбитуровой кислоты основывается на характерных симптомах поражения ЦНС, приведённых выше. Основным диагностическим

мероприятием, помимо клинического, является химико-токсикологическое лабораторное определение наличия и концентрации барбитуратов в крови и моче пострадавшего.

Для определения барбитуратов в биологических средах организма используют методы тонкослойной хроматографии или газожидкостной хроматографии (ГЖХ).

Помимо ГЖХ можно использовать метод газовой хромато-масс-спектрометрии, также обладающий высокой чувствительностью и точностью. Однако его применяют значительно реже ввиду большей технической сложности и дороговизны. Для анализа барбитуратов может быть использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Клинико-биохимические исследования проводятся по общепринятому алгоритму, то есть в обязательном порядке выполняют общий (клинический) анализ крови, мочи, биохимический анализ крови с определением в ней уровня общего и прямого билирубина, общего белка, мочевины и креатинина). При глубокой коме необходимо определять уровень микроэлементов и электролитов в сыворотке крови. При подозрении на позиционную травму необходимо исследовать наличие и уровень миоглобина в крови и моче, креатинкиназы. Из методов инструментальной, функциональной диагностики обязательны электрокардиография и рентгенография органов грудной клетки.

Лечение отравления производными барбитуровой кислоты должно быть комплексным. Пациентам с тяжёлыми расстройствами уровня сознания необходимы интенсивное наблюдение и терапия, для проведения которой их госпитализируют в центры (отделения) лечения отравлений или в другие стационары, где возможно проведение мероприятий экстренной диагностики, реанимации, интенсивной терапии и детоксикации.

Своевременно и грамотно проведённая терапия на этапе первичной медико-санитарной помощи способствует более благоприятному течению заболевания. При этом прежде всего необходимо нормализовать нарушенное дыхание и мониторировать эту функцию во время транспортировки пациента в стационар, а также восстановить или поддержать адекватную гемодинамику.

Зондовое промывание желудка проводят после коррекции дыхания и сердечной деятельности, и оно является основным патогенетическим принципом лечения, способствующим уменьшению всасывания (резорбции) барбитуратов. Промывание желудка больным, находящимся в кома-

тозном состоянии, следует проводить через зонд только после предварительной интубации трахеи трубкой с раздувной манжеткой во избежание аспирации жидкости и рвотных масс! Промывают желудок чистой водой комнатной температуры.

После промывания желудка возможно некоторое углубление комы, что может быть связано с усилением всасывания при разведении лекарственных форм в желудке водой. В связи с этим рекомендуется введение энтеросорбента (активированный уголь в дозе 1 г/кг массы тела больного), солевого слабительного и повторное промывание желудка. При пероральном поступлении токсичных веществ обязательно очищение желудочно-кишечного тракта. Наиболее надёжным способом очищения кишечника от токсичных веществ является кишечный лаваж (КЛ). Для повышения эффективности детоксикации организма целесообразно сочетать КЛ с энтеросорбцией и активными методами в соответствии с показаниями, при этом вначале необходимо провести детоксикацию энтеральной среды, а затем применять сорбционно-диализные методы очищения крови.

При отравлениях производными барбитуровой кислоты показано проведение перитонеального диализа (ПД). Анатомо-физиологические особенности брюшины обеспечивают возможность диализа не только кристаллоидов, но и крупномолекулярных белков, тем самым создаются условия для эффективного диализа токсинов, быстро и прочно вступающих в связь с белками плазмы. Рекомендуется фракционный метод ПД. pH диализирующей жидкости при отравлении барбитуратами должна быть щелочной (pH 8,0–8,5), с добавлением к составу диализирующего раствора 150 мл 4% раствора бикарбоната натрия.

При тяжёлых отравлениях барбитуратами, особенно длительного действия, требующих проведения ИВЛ, рекомендуется проведение гемодиализа.

Удлинение интервала QT не требует специального лечения. Обычно достаточно коррекции гипокалиемии и гипوماгнемии.

## Заключение

Таким образом, отравление производными барбитуровой кислоты, как видно, и в настоящее время представляет серьёзную опасность для жизни и здоровья человека, что, на наш взгляд, с клинической точки зрения делает актуализацию этого вопроса вполне оправданной и заслуживающей внимания.

## ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 1, 2, 5, 6 см. в References)

- Лазарев Н.В. *Вредные вещества в промышленности*. М.: 1968.
- Тищенко М.И., Шаповалов А.И. Влияние наркотических веществ и аминазина на активность одиночных нейронов ретикулярной формации мозгового ствола. В кн.: *Исследование по фармакологической ретикулярной формации и синаптической передаче*. Л.: 1961; 100–7.
- Жирмунская Е.А. *Вести АМН СССР*. 1966; 5: 5–27.
- Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. *Клиническая токсикология: учебник. 4-е изд., переработанное и дополненное*. М.: Медицинское информационное агентство, 2008; 576 с.
- Латаш Л.П. *Физиология и патология дизэнцефальной области головного мозга*. М.: 1963; 360–369.
- Александровский В.Н., Куранов В.П. Клинико-электроэнцефалографические показатели при острых отравлениях дихлорэтаном. *Военно-медицинский журнал*. 1974; 10: 50–3.
- Александровский В.Н. К вопросу о дифференциальной диагностике тяжёлых отравлений с использованием электроэнцефалографии. *Невропатология и психиатрия им. С.С. Корсакова*. 1976; 2: 268–77.
- Левагин И.М., Паршина К.Д., Сорокин К.М. Неотложная помощь при отравлении барбитуратами и беллоидом. *Терапевтический архив*. 1972; 11: 111–3.
- Александровский В.Н., Петриков С.С., Карева М.В. Острые отравления нейролептиками фенотиазинового ряда. Фенотиазиновая кома. *Токсикологический вестник*. 2021; 29(3): 16–27. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-3-16-27>
- Введенский Н.Е., Ухтомский А.А. *Учение о кардинальной деятельности нервной системы*. М.: Гос. изд-во мед. лит.; 1950.
- Резвяков Н.П. *О значении закона оптимума и пессимума раздражения и учения о парабозе при построении теории медицины*. Казань: Татполиграф; 1947.

## REFERENCES

- Morussi G., Magoun H. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephal. Clin. Neurophysic.* 1949; 1(4): 455–73.
- Arduini A., Arduini M. Effect of drugs and metabolic alteration on the brain stem. Arousal mechanism. *J. Oharm. and Exp. Therap.* 195; 3: 73–7.
- Lazarev N.V. *Harmful substances in industry [Vrednye veshchestva v promyshlennosti]*. Moscow: 1968. (in Russian)
- Tishchenko M.I., Shapovalov A.I. The effect of narcotic substances and aminase on the activity of single neurons of the reticular formation of the brain stem. In: *A study on the formacological reticular. formation and synaptic transmission [Issledovanie po formakologicheskoy retilyarnoj. formacii i sinapticheskoy peredachi]*. Leningrad: 1961; 100–7. (in Russian)
- Bradley P.B., Key B.I. The effect of drugs as arousal responses produced by electrical stimulation in the cat. *Electroenceph. Clin. Neurophys.* 1950; 1: 91–100.
- Marri R. *Einiges uber 214 skute Vergiftungsballe mit Schiafmitteln der Barbitursaurereihe Sannulung von Verfig tungsfalien*. 1939; 10: 7–19.
- Zhirmunskaya E.A. *News of the USSR Academy of Medical Sciences [Vesti AMN SSSR]*. 1966; 5: 5–27. (in Russian)
- Luzhnikov E.A., Sukhodolova G.N. *Clinical toxicology: textbook. 4<sup>th</sup> ed., revised and supplemented [Klinicheskaya Toksikologiya. 4-e izd., pererabotannoe i dopolnnoe]*. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2008. (in Russian)
- Latash L.P. *Physiology and pathology of the diencephalic region of the brain [Fiziologiya i patologiya die`ncefal`noj oblasti golovnoego mozga]*. Moscow: 1963; 360–9. (in Russian)
- Alexandrovsky V.N., Kuranov V.P. Clinical and electroencephalographic indicators in acute poisoning with dichloroethane. *Voенno-medicinskiy zhurnal*. 1974; 10: 50–3. (in Russian)
- Alexandrovsky V.N. On the issue of differential diagnosis of severe poisoning using electroencephalography. *Neuropatologiya i psichiatriya im. S.S. Korsakova*. 1976; 2: 268–77. (in Russian)
- Levagin I.M., Parshina K.D., Sorokin K.M. Emergency care for poisoning with barbiturates and bellloid. *Terapevticheskij arhiv*. 1972; 11: 111–3. (in Russian)
- Alexandrovsky V.N., Petrikov S.S., Kareva M.V. Acute poisoning with phenothiazine neuroleptics. Phenothiazine coma. *Toksikologicheskij vestnik (Toxicological Review)*. 2021; 29(3): 16–27. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-16-27> (in Russian)
- Vvedensky N.E., Ukhtomsky A.A. *The doctrine of the cardinal activity of the nervous system [Uchenie o kardinal`noj deyatel`nosti nervnoj sistemy]*. Moscow: Gosudarstvennoe izdatel`stvo medicinskoj literatury; 1950. (in Russian)
- Rezvyakov N.P. *On the significance of the law of optimum and pessimum of irritation and the study of parabiosis in the construction of the theory of medicine [O znachenii zakona optimuma i pessimuma razdrzheniya i ucheniya o parabioze pri postroenii teorii mediciny]*. Kazan: Tatpoligraf; 1947. (in Russian)

## ОБ АВТОРАХ

**Александровский Владимир Наумович (Aleksandrovskij Vladimir Naumovich)** – доктор медицинских наук, заведующий редакционно-издательским отделом ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, г. Москва, Российская Федерация. E-mail: vna36@mail.ru

**Карева Мария Владимировна (Kareva Mariya Vladimirovna)** – кандидат медицинских наук, заведующая приёмным отделением Центра острых отравлений для психических больных ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, г. Москва, Российская Федерация. E-mail: marlex2014@mail.ru

**Рожков Павел Геннадьевич (Rozhkov Pavel Gennad`evich)** – директор ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России», 125993, г. Москва, Российская Федерация. E-mail: rtiac@mail.ru

