

**СИНДРОМ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ
ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ
ВЕЩЕСТВАМИ НЕЙРОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ**

Шилов В.В.^{1,2}, Лукин В.А.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, 191015, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», 192242, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме. Обследовано 413 пациентов с острыми отравлениями нейролептиками и веществами наркотического действия тяжелой степени в возрасте от 19 до 57 лет. Цель исследования заключалась в определении значения синдрома системной воспалительной реакции в патогенезе острых отравлений веществами нейротропного действия тяжелой степени. Показано, что на фоне гипоксии у больных с острыми отравлениями нейротропными средствами (нейролептиками и веществами наркотического действия) тяжелой степени формируется синдром системной воспалительной реакции различной выраженности, лежащий в основе формирования инфекционных осложнений (пневмоний, сепсиса) в соматогенной фазе интоксикации, которые являются одной из основных причин увеличения сроков лечения и летальных исходов у данной категории больных. На основе концепции системного воспаления была разработана система ранней диагностики и прогнозирования формирования инфекционных осложнений и летальных исходов, предикторами развития которых явились повышение содержания в сыворотке крови интерлейкина-6, интерлейкина-10, прокальцитонина, Д-димера.

Ключевые слова: системное воспаление; острые отравления; нейролептики; наркотики; интерлейкины

**SYSTEMIC INFLAMMATORY REACTION SYNDROME IN THE PATHOGENESIS OF
INFECTIOUS COMPLICATIONS IN ACUTE POISONING WITH SUBSTANCES OF
NEUROTROPIC ACTION**

Schilov V.V.^{1,2}, Lukin V.A.²

¹*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
191015, Saint-Petersburg, Russia;*

²*Saint-Petersburg I.I. Dzanelidze research institute of emergency medicine
192242, Saint-Petersburg, Russia;*

Abstract. 413 patients with acute poisoning with neuroleptics and substances of narcotic action of severe degree aged from 19 to 57 years were examined. The aim of the study was to determine the significance of the systemic inflammatory reaction syndrome in the pathogenesis of acute poisoning with severe neurotropic substances. It has been shown that against the background of hypoxia in patients with acute poisoning with neurotropic agents (neuroleptics and narcotic substances) a severe systemic inflammatory reaction syndrome of varying severity is formed, which underlies the formation of infectious complications (pneumonia, sepsis) in the somatogenic phase of intoxication, which are one of the main reasons for increasing the duration of treatment and deaths in this category of patients. Based on the concept of systemic inflammation, a system of early diagnosis and prognosis was developed the formation of infectious complications and deaths, the predictors of the development of which were an increase in serum levels of interleukin-6, interleukin-10, procalcitonin, D-dimer.

Key words: systemic inflammatory reaction; acute poisoning; neuroleptics; drugs; interleukines

Введение. Тяжесть состояния пациентов с острыми тяжелыми отравлениями нейротропными средствами обусловлена помимо выраженных нарушений функций различных органов и систем организма вследствие специфического действия ксенобиотиков, так же развивающейся гипоксией [1], приводящей к развитию опасных для жизни осложнений, что зачастую определяет исход химической травмы. Гипоксия при критических состояниях обуславливает формирование системной воспалительной реакции, состоящей в усилении продукции провоспалительных медиаторов, активации цитокинов, повышении сосудистой проницаемости, увеличении вязкости крови и микротромбообразования [2,3]. Системная воспалительная реакция и гипоксия всегда

ассоциированы с активацией протеолитических процессов, свертывающей и фибринолитической систем [4].

В литературе имеются сообщения о широко используемых диагностических алгоритмах синдрома системной воспалительной реакции у пациентов реанимационного, терапевтического, хирургического профилей, что позволяет достаточно рано диагностировать инфекционные осложнения и вовремя начать терапию [5]. Однако, возможность их применения в клинической токсикологии, в том числе и при острых отравлениях веществами нейротропного действия не исследовалась. Отсутствуют сведения о роли синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) в развитии инфекционных осложнений у больных с острыми отравлениями нейротропными средствами, которые являются одной из причин увеличения сроков лечения пациентов и возможных рисков летальных исходов в соматогенной фазе острого отравления. В связи с этим предметом исследования явилась диагностика ССВР и оценка его роли в патогенезе острых отравлений веществами нейротропного действия.

Цель исследования. Определить значение синдрома системной воспалительной реакции в патогенезе острых отравлений веществами нейротропного действия тяжелой степени.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 413 пациентов (из них 245 (59,3%) мужчин и 168 (40,7%) женщин) в возрасте от 22 лет до 57 лет с острыми отравлениями веществами нейротропного действия тяжелой степени. Группу сравнения составили 30 здоровых волонтеров (средний возраст 33 (18; 49) лет), сопоставимых по полу и возрасту с группами пациентов. Для исследования были выбраны пациенты с острыми отравлениями тяжелой степени, с уровнем угнетения сознания по шкале комы Глазго 7 баллов и ниже, что соответствовало поверхностной и глубокой комам, осложненным нарушениями внешнего дыхания и центральной гемодинамики. В связи с нарушением функции внешнего дыхания 80% больных с острыми отравлениями веществами наркотического действия и 43% больных с острыми отравлениями нейрорептиками были интубированы на догоспитальном этапе. При поступлении всем пациентам осуществлялось комплексное обследование, включающее рентгенографическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокоагулографию, электрокардиографию, химико-токсикологическое исследование мочи, биохимические, гематологические, иммунологические лабораторные исследования.

Критериями включения пациентов в группы исследований служили острые отравления тяжелой степени нейротропными веществами: опиатами и нейрорептиками

тяжелой степени, подтвержденные химико-токсикологическим анализом; Критерии исключения: наличие черепно-мозговой травмы, декомпенсированной соматической патологии, острой или хронической почечной недостаточности, эндокринных и аутоиммунных заболеваний (сахарный диабет I типа, системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит), ВИЧ-инфекции. Распределение пациентов по группам проводилось в зависимости от токсического агента, исхода острого отравления, отсутствия или наличия осложнений: 1 группа пациентов с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени (лепонекс, хлорпротиксен) и традиционной терапией (126 человек), в которой в свою очередь выделяли три подгруппы: А) выжившие без осложнений (25 человек); Б) выжившие с осложнениями (пневмония) (80 человек); В) умершие с осложнениями (пневмония, ПОН) (21 человек); 2 группа пациентов с острыми отравлениями веществами наркотического действия тяжелой степени (героин, метадон) и традиционной терапией (225 человек), разделенная на три подгруппы: А) выжившие без осложнений (54 человека); Б) выжившие с осложнениями (пневмония) (132 человека); В) умершие с осложнениями (пневмония, ПОН) (39 человек).

Ксенобиотики определяли качественно в моче методом тонкослойной хроматографии [6]. С целью определения уровня сознания использовали шкалу комы Глазго («GLASGOW COMA») [7]. Признаки ССВР определяли клинически по наличию критериев, обозначенных Конференцией согласия Американского общества пульмонологов (ACCP/SCCM) (1991 г.) и принятых для диагностики ССВР, сепсиса и тяжелого сепсиса на IV Калужской согласительной конференции (2004). Тяжесть полиорганной недостаточности, связанной с сепсисом, оценивали по шкале SOFA – Sepsis-related Organ Failure Assessment score – принятой Европейским обществом интенсивной терапии [8].

Для подтверждения диагноза пневмонии при поступлении пациентов в стационар, а также в динамике на 3 и на 5 сутки стационарного лечения выполняли рентгенографию органов грудной клетки.

Исследования крови и других биологических проб проводили при поступлении, в 1, 3, 5 сутки после поступления пациентов в стационар.

Иммунологическая диагностика включала определение содержания концентрации цитокинов TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 в сыворотке крови методом ИФА; определение в крови концентрации прокальцитонина (ПКТ) проводили количественным иммунолюминиметрическим методом.

Биохимический анализ крови (определение общего белка, глюкозы, билирубина, креатинина и мочевины, активности трансаминаз АлТ, АсТ, электролитов плазмы)

проводился аппаратным методом на автоматическом биохимическом анализаторе (прибор ARCHITECT 8000, США).

Определение парциального напряжения O_2 и CO_2 в артериальной и смешанной венозной крови, pH артериальной и венозной крови производили на газоанализаторе Stat Profile Ultra (Nova biomedical, США).

Концентрацию фибриногена определяли хронометрическим методом по Клауссу с использованием системных реагентов (STA-Fibrinogen) на автоматическом анализаторе гемостаза STAGO STA COMPACT (Франция).

Продукты деградации фибрина – Д-димеры – определяли с помощью набора реагентов STA – LiatestD – DiPlus методом иммунотурбидиметрии на автоматическом анализаторе гемостаза STAGOSTACOMPACT (Франция).

Бактериологическое исследование крови, мочи, бронхиальной секреции проводили у 125 пациентов. Чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам определяли методом диффузии в агар с использованием стандартных дисков в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам».

ДНК-диагностика проб крови с целью выявления бактериальной микрофлоры проведена с помощью тест-систем фирмы «Литех», Москва.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью прикладных программ Excel, SPSS 13.0 и Statistica for Windows 6.0. Статистически значимым уровнем достоверности различий считали значения $p < 0,05$. С целью определения пороговых значений предполагаемых лабораторных предикторов развития инфекционных осложнений в виде пневмоний и сепсиса применяли построение графиков ROC-кривой в координатах «чувствительность-специфичность» и ее анализ, вычисляя AUC.

Результаты исследования. Клиническое обследование показало, что в момент госпитализации уровень нарушения сознания у обследованного контингента пациентов соответствовал 6 баллам по шкале Глазго и ниже этой величины. В процессе лечения у лиц с благоприятным исходом заболевания как при острых отравлениях нейролептиками, так и при острых отравлениях веществами наркотического действия отмечали постепенное восстановление сознания, более быстрое у пациентов с острыми отравлениями наркотическими средствами. В группах пациентов с летальным исходом происходило дальнейшее углубление расстройств сознания, достигавшее к 5 суткам четырех баллов шкалы Глазго.

Число сердечных сокращений превышало 100 ударов в минуту, при острых отравлениях нейролептиками в ряде случаев отмечали тахипноэ, гипертермию; при отравлениях наркотиками – брадипноэ, гипотермию. Нарушения сознания у подавляющего большинства пациентов сопровождались острой дыхательной недостаточностью, потребовавшей проведения искусственной вентиляции легких.

Одним из критериев ССВР является увеличение количества лейкоцитов в крови до $12 \cdot 10^9/\text{л}$ и более. Содержание лейкоцитов в крови было повышенным уже через 24 часа после поступления у пациентов, не имеющих развития гнойных осложнений как при острых отравлениях нейролептиками до $11,8 \cdot 10^9/\text{л}$ (10,5;13), так и при острых отравлениях веществами наркотического действия до $15,9 \cdot 10^9/\text{л}$ (14,4;17,4). У пациентов с острыми отравлениями нейролептиками - с гнойными осложнениями (1Б) и летальным исходом (1В)- количество лейкоцитов достоверно превышало (в 1,8 раза) их содержание у пациентов 1А группы. Увеличение количества лейкоцитов сочеталось с нейтрофильным гранулоцитозом и палочкоядерным сдвигом. Эти изменения сохранялись в дальнейшем на том же уровне или возрастали.

В группах 2Б и 2В пациентов с острыми отравлениями веществами наркотического действия наблюдалась сходная картина. К третьим суткам после госпитализации у группы пациентов с летальным исходом по сравнению с выжившими 2А и 2Б групп выросло количество лейкоцитов от 1,5 до 2,2 раз, сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов от 1,4 до 2,4 раз.

Расстройства дыхания сопровождались изменениями газового состава крови, причем у пациентов 1В и 2В групп степень артериальной гипоксемии была достоверно выше по сравнению с выжившими 1А и 1Б групп, а также 2А и 2Б групп на всех этапах исследования. У пациентов с острыми отравлениями веществами наркотического действия, в отличие от пациентов с острыми отравлениями нейролептиками, наблюдали повышенное $p\text{CO}_2$ в венозной крови в сочетании с брадипноэ. Можно предположить, что единственным патофизиологическим механизмом развития и последующего сохранения гипоксемии, несмотря на продолжающуюся аппаратную поддержку пациентам, является нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, которые приводят к развитию шунта.

Изменение уровня лактата в сторону увеличения в 4 раза наблюдали при поступлении и на протяжении 5 суток у пациентов с летальным исходом как с острыми отравлениями нейролептиками, так и с острыми отравлениями веществами наркотического действия, что свидетельствовало о недостаточной оксигенации тканей.

У части пациентов с острыми отравлениями нейролептиками при поступлении наблюдали от 3 до 4 признаков синдрома системной воспалительной реакции (тахикардия, в некоторых случаях тахипноэ, лейкоцитоз более $12 \cdot 10^9/\text{л}$, палочкоядерный сдвиг более 10% в лейкоцитарной формуле). В группах выживших пациентов с острыми отравлениями нейролептиками и веществами наркотического действия количество признаков ССВР составляло 2 (0; 2) и на протяжении 5 дней снижалось до уровня нормы. У пациентов как с острыми отравлениями нейролептиками (1В), так и с острыми отравлениями наркотическими веществами (2В), которые впоследствии умерли, количество признаков ССВР и органной дисфункции всегда было достоверно выше по сравнению с выжившими пациентами 1А, 1Б и 2А, 2Б групп и оставалось на высоком уровне на протяжении всего периода наблюдения (рис.1; рис.2).

Развитие ССВР у ряда пациентов сочеталось с нарастающими явлениями полиорганной недостаточности (SOFA>4 баллов). В 1В группе пациентов с острыми отравлениями нейролептиками степень органной дисфункции по шкале SOFA нарастала с 4,7 (2,9; 6,4) в 1 сутки до 8,7 (5,7; 11,7) баллов на 5 сутки после поступления (рис.1). У пациентов 2В группы с острыми отравлениями веществами наркотического действия органная дисфункция была более выраженной с момента поступления и так же имела прогрессирующую динамику: с 12,1(10;13) до 14,1(12;15) баллов на протяжении всего периода наблюдения (рис.2). Вероятно, это обусловлено тем, что у пациентов этой группы был выявлен сепсис, верифицированный в дальнейшем морфологическими исследованиями.

У 24,4% пациентов с острыми отравлениями веществами наркотического действия уже в момент поступления в стационар диагностировали двухстороннюю сливную пневмонию, подтвержденную рентгенологическим исследованием. При острых отравлениях нейролептиками развитие пневмонии у 55% пациентов наблюдали в основном на 3-5 день с момента госпитализации.

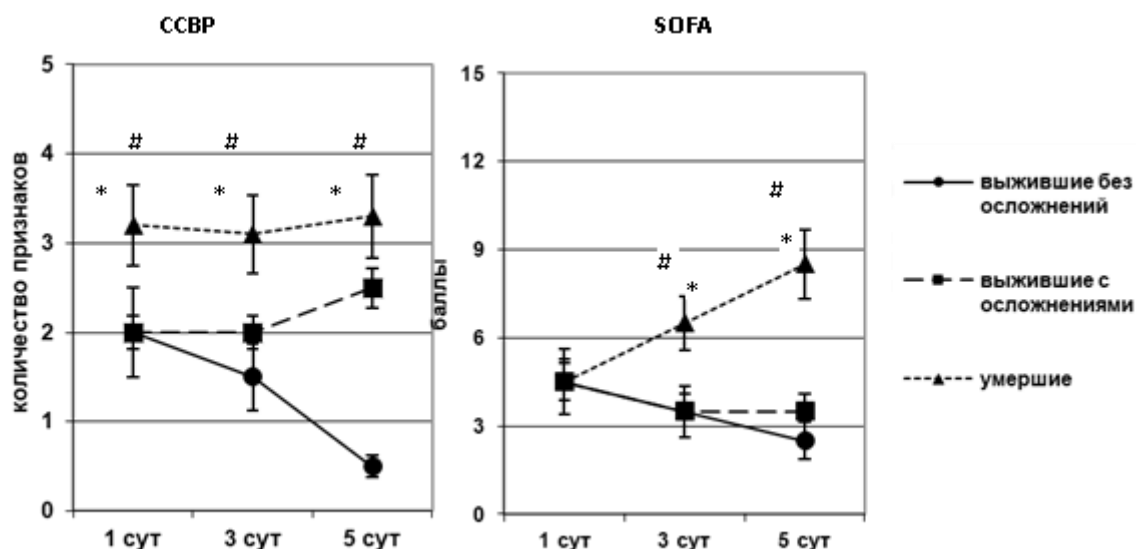


Рисунок 1 – Среднее количество признаков ССВР и степень органной дисфункции (по SOFA) у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени. Примечание –* – достоверно по сравнению с выжившими пациентами без осложнений ($p<0,05$); # – достоверно по сравнению с выжившими пациентами с осложнениями ($p<0,05$)

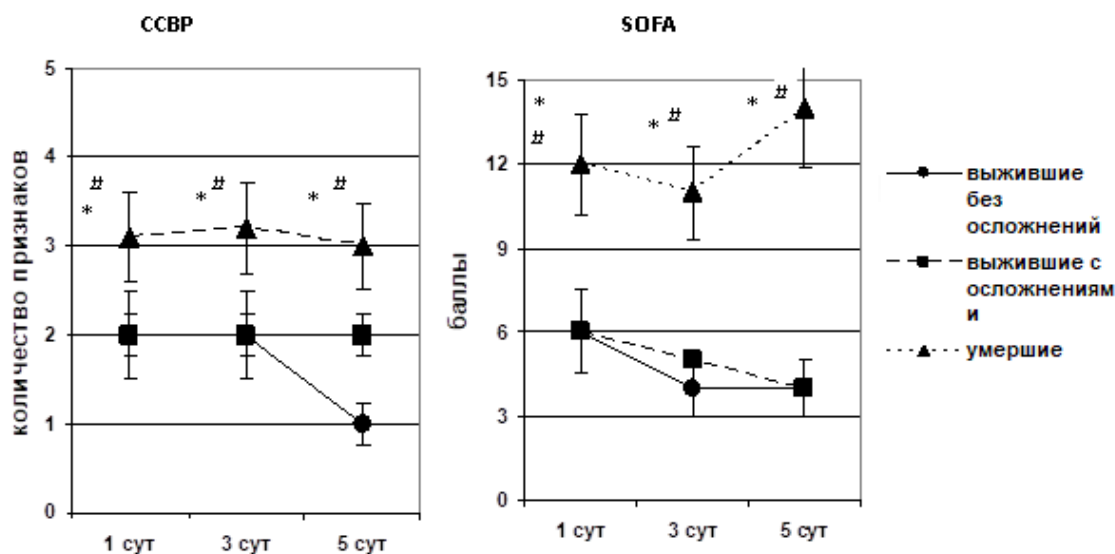


Рисунок 2 – Среднее количество признаков ССВР и степень органной дисфункции (по SOFA) у пациентов с острыми отравлениями веществами наркотического действия тяжелой степени. Примечание –* – достоверно по сравнению с выжившими пациентами без осложнений ($p<0,05$); # – достоверно по сравнению с выжившими пациентами с осложнениями ($p<0,05$)

Гипоксемия, развивающаяся у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени, в свою очередь провоцирует нарушение противомикробной резистентности слизистых оболочек и формирование бактериальной инфекции.

Бактериологические исследования крови выявили наличие бактериемии у 35 % пациентов в группе с летальным исходом заболевания. В крови пациентов были выявлены золотистый стафилококк (55%), синегнойная палочка (45%), а также протей, коагулазонегативный стафилококк, что свидетельствовало о выраженных нарушениях со стороны иммунитета. На 3–5 сутки после поступления у 83% пациентов, в группе с летальным исходом, наблюдали признаки ССВР, наличие очагов бактериальной инфекции или бактериемии, ПОН; в 20 % случаев высеяны одноклеточные коагулазонегативные стафилококки (CNS) при трехкратных заборах крови.

В результате бактериологического исследования биологического материала, полученного у пациентов с острыми отравлениями веществами наркотического действия со слизистой оболочки глотки, в пробах мочи в 95% случаев выявлен золотистый стафилококк. У 55% пациентов в моче одновременно обнаружены энтерококки, синегнойная палочка, протей в диагностическом титре 10⁵ в 1 мл и более. Наличие у пациентов условно патогенной микрофлоры, к которой относятся выявленные бактерии, свидетельствует о выраженных нарушениях со стороны фагоцитоза и иммунитета слизистых оболочек.

Таким образом, одним из ведущих факторов развития ССВР при острых отравлениях нейрорептиками и веществами наркотического действия тяжелой степени является гипоксия, обуславливающая развитие синдрома системной воспалительной реакции уже при поступлении больных в стационар. Гипоксия и синдром системной воспалительной реакции связаны с развитием бактериальной инфекции.

Учитывая то обстоятельство, что некоторые клинические признаки, характеризующие ССВР сходны с симптомами острого отравления нейрорептиками и веществами наркотического действия, определение и выявление более чувствительных диагностических критериев, позволяющих верифицировать наличие у пациентов ССВР было логичным продолжением дальнейшего исследования.

Важными патогенетическими факторами местного и системного воспаления в зарубежной отечественной литературе признаны такие лабораторные показатели, как содержание в крови воспалительных цитокинов.

При острых отравлениях нейрорептиками и веществами наркотического действия тяжелой степени как у выживших, так и у умерших впоследствии пациентов, содержание IL-1 β и TNF α в течение всего периода наблюдений находилось в диапазоне от 0,1 до 0,8 пг/мл и не отличалось от значений у здоровых людей. Можно предположить, что на отсутствие каких-либо изменений повлияло чрезвычайно непродолжительный по времени период жизни молекул IL-1 β и TNF α , а также назначение лекарственных препаратов из группы

глюкокортикостероидов во время проведения интенсивной терапии у исследуемых больных. В то же время, содержание IL-6 в крови пациентов с острыми отравлениями нейролептиками и наркотиками уже в момент госпитализации превышало нормальные значения от 22 до 38 раз, что свидетельствовало о наличии у них ССВР. Следует отметить, что у пациентов с неосложненным течением заболевания на дальнейших этапах исследования обнаруживали положительную динамику со стороны данного показателя, хотя он к 5 суткам не достигал нормальных значений. Вероятно, у этой категории пациентов ССВР является отражением общей неспецифической реакции организма, возникающей в ответ на поступление токсиканта и гипоксию при отсутствии инфекционного компонента (рис. 3).

При осложненном течении заболевания с благоприятным исходом у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками повторный подъем IL-6 до 135 (110;156) пг/мл отмечали на 3 сутки пребывания в клинике, что, по нашим данным, совпадало с развитием свежих воспалительных инфильтратов в легких. У пациентов с летальным исходом острого отравления отмечено нарастание содержания IL-6 на всех этапах исследования, что было обусловлено развитием тяжелых воспалительных процессов в легких, в ряде случаев (n=5) в сочетании с сепсисом. У пациентов с острыми отравлениями веществами наркотического действия в случае благополучного исхода динамика этого показателя была аналогичной пациентам с острыми отравлениями нейролептиками, тогда как у умерших впоследствии пациентов уже в момент поступления в стационар отмечали необычайно высокий уровень IL-6 (более чем в 100 раз по сравнению с нормой), что является дополнительным лабораторным критерием наличия у них системного воспаления и очага бактериальной инфекции. Содержание IL-6 в крови на 1 сутки достоверно коррелировало с тяжестью состояния пациентов, развитием летального исхода и уровнем лактата ($r=0,76$; $r=0,79$; $r=0,58$; $p<0,05$).

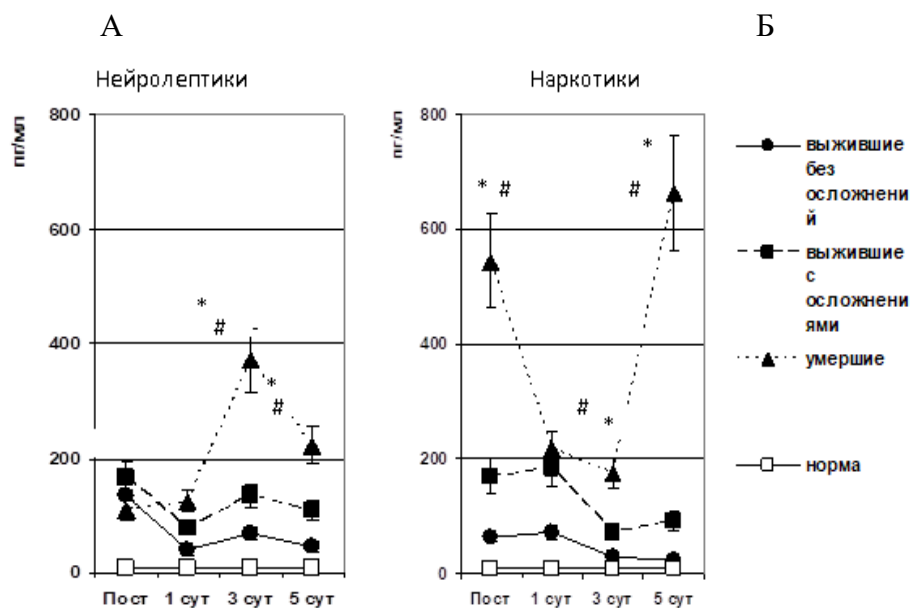


Рисунок 3 – Содержание IL-6(пг/мл)у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками (А) и наркотиками (Б) тяжелой степени. Примечание –* – достоверно по сравнению с выжившими пациентами без осложнений ($p<0,05$); # – достоверно по сравнению с выжившими пациентами с осложнениями ($p<0,05$)

У пациентов с острыми отравлениями нейролептиками, у которых впоследствии наступил летальный исход, наблюдалось многократное повышение уровня IL-10 в крови уже при поступлении в реанимационное отделение. Содержание IL-10 в крови пациентов с острыми отравлениями веществами наркотического действия с летальным исходом 2В группы при поступлении превышало его содержание у выживших 2А и 2Б групп и обладало хорошей прогностической ценностью развития пневмоний на 1 сутки после инцидента (по результатам ROC-анализа) (рис. 4).

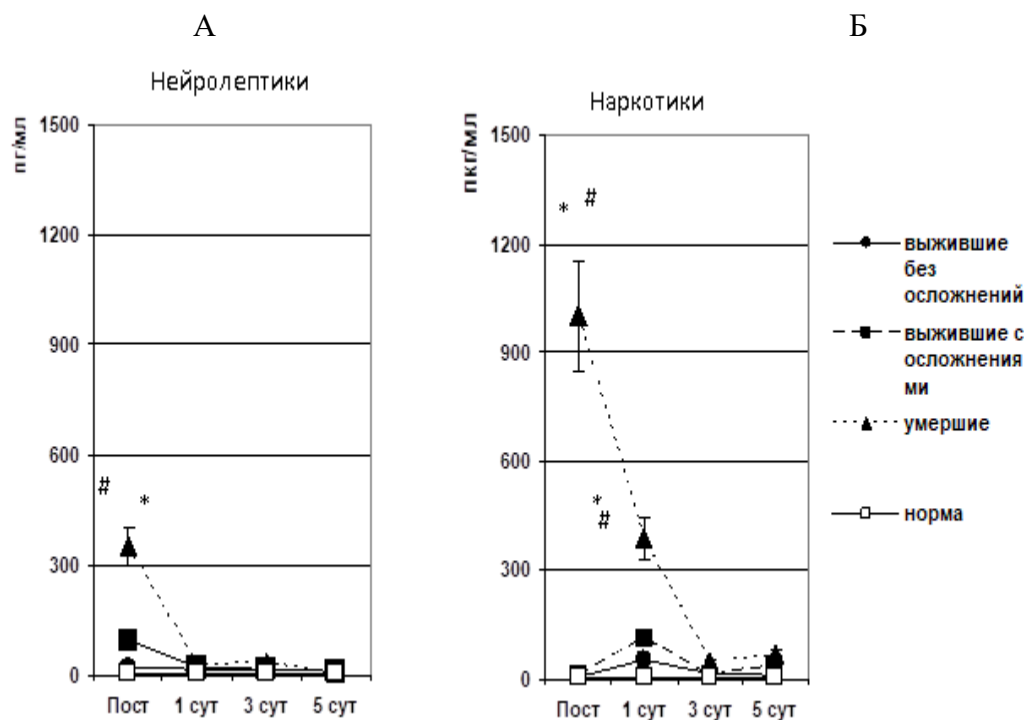


Рисунок 4 – Содержание IL-10(пг/мл)у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками (А) и наркотиками (Б) тяжелой степени

Примечание –* – достоверно по сравнению с выжившими пациентами без осложнений ($p < 0,05$); # – достоверно по сравнению с выжившими пациентами с осложнениями ($p < 0,05$)

Одним из маркеров развития системной бактериальной инфекции в последние годы рассматривается увеличение содержания прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови. Содержание ПКТ в сыворотке крови половины пациентов 1Б и 1В групп возросло до диагностически значимой величины для системной инфекции (1,2 нг/мл и выше) начиная с третьих суток после поступления, и у всех больных этих групп – на пятые сутки (рис.5).

Уровень ПКТ у пациентов с острыми отравлениями веществами наркотического действия при поступлении был достоверно повышен в группах 2Б и 2В, однако у пациентов с летальным исходом данный показатель превышал 20 нг/мл на протяжении всего периода наблюдения

В связи с полученными результатами можно сказать о низкой диагностической ценности этого показателя у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками. У больных с острыми отравлениями веществами наркотического действия – диагностическое значение содержание ПКТ в крови приобретало при уровне более 10 нг/мл. Повышение уровня ПКТ у пациентов, находящихся в критическом состоянии, связано с нарушением функционирования множества клеток-продуцентов кальцитонина - С-клеток щитовидной и паращитовидной желез, слизистых оболочек, легких - в результате формирования гипоксии

смешанного типа и системного воспаления, распространения бактериальной инфекции. Содержание ПКТ в сыворотке крови на 1 и 5 сутки достоверно коррелировало с уровнем лактата ($r=0,64$; $r=0,59$; $p<0,05$).

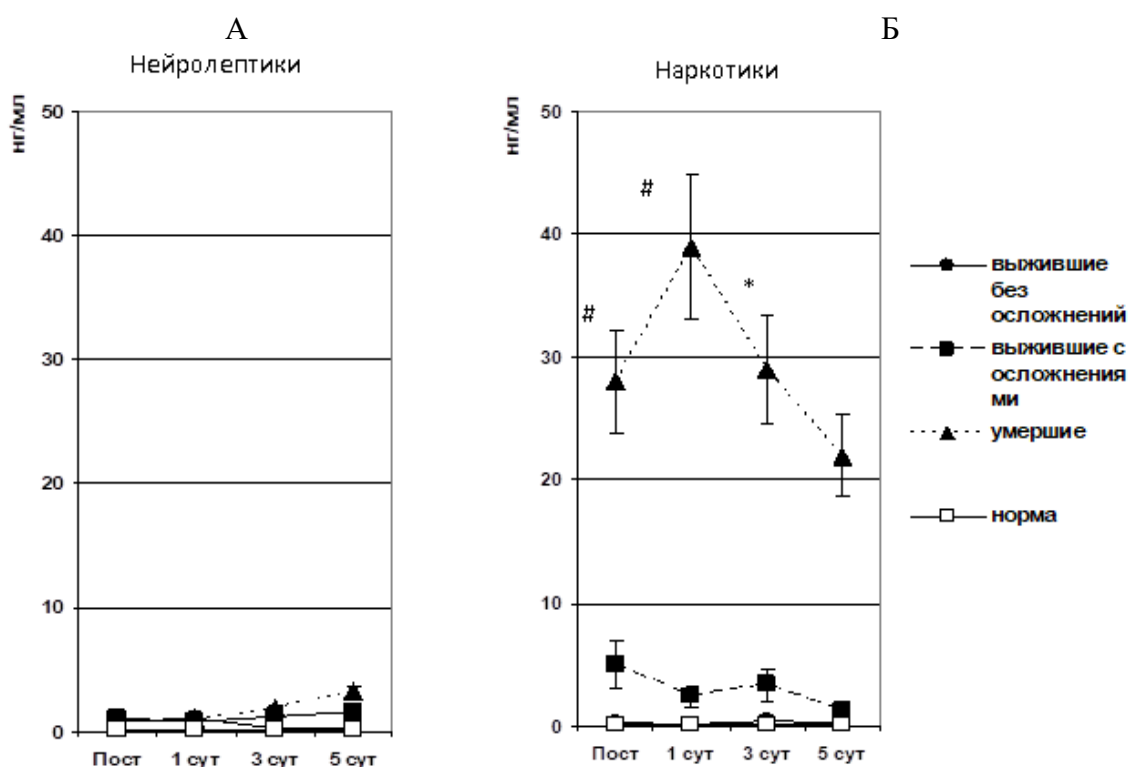


Рисунок 5 – Содержание прокальцитонина (нг/мл) у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками (А) и наркотиками (Б) тяжелой степени

Примечание –* – достоверно по сравнению с выжившими пациентами без осложнений ($p<0,05$); # – достоверно по сравнению с выжившими пациентами с осложнениями ($p<0,05$)

Важным фактором регуляции функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов крови является IL-8, продуцируемый активированными моноцитами и макрофагами. Свойства IL-8 вызывать миграцию клеток и способствовать их адгезии определяют его как активного участника острой воспалительной реакции в местах проникновения бактериальных антигенов. Определение IL-8 в крови пациентов показало, что в 1 сутки после острого отравления наркотическими средствами уровень вышеуказанного параметра наиболее высок, а у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками – не изменяется на протяжении всего периода наблюдения (рис.6).

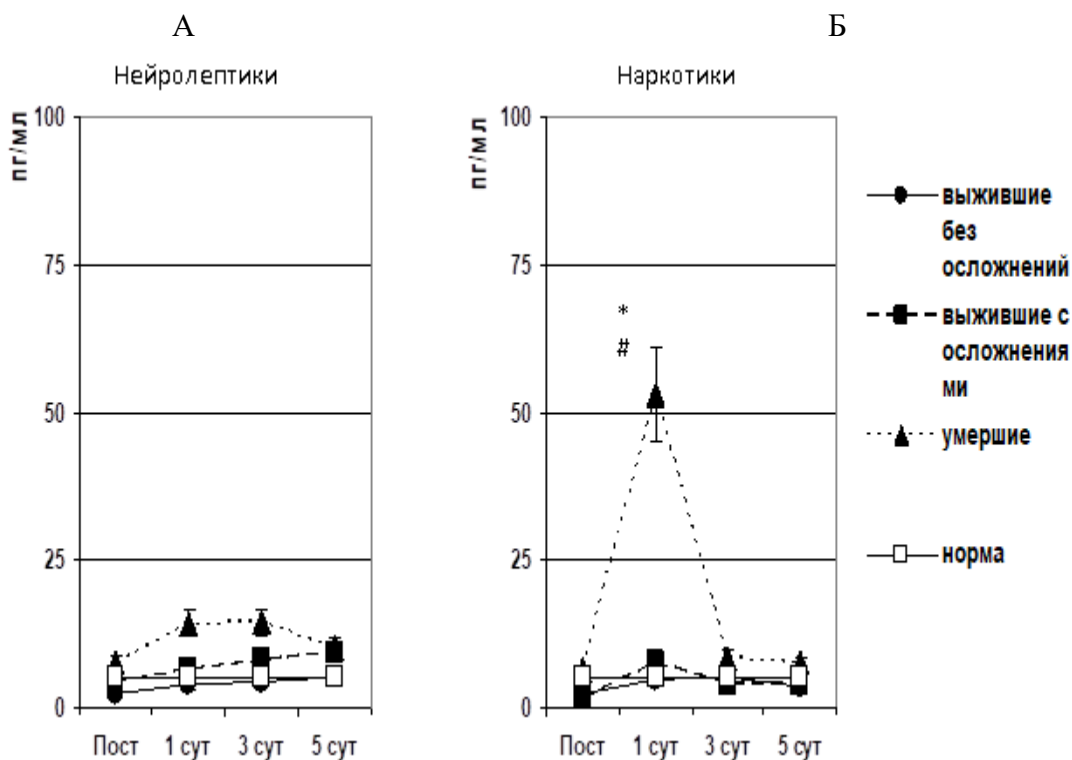


Рисунок 6— Содержание IL-8 (пг/мл) у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками (А) и наркотиками (Б) тяжелой степени

Примечание —* —достовечно по сравнению с выжившими пациентами без осложнений($p<0,05$)# —достовечно по сравнению с выжившими пациентами с осложнениями($p<0,05$)

Несмотря на то, что используемые в повседневной клинической практике показатели гемостаза не обнаружили существенных отклонений от нормы, выявление в плазме крови повышенного содержания Д-димеров свидетельствует об активации фибринолиза, которому предшествует усиление коагуляционного каскада с избыточным образованием нерастворимого фибрина.

Отсутствие клинических проявлений нарушений системы гемостаза у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками и веществами наркотического действия не исключало у них развитие расстройств звена гемокоагуляции, выявленных с помощью лабораторных исследований.

У выживших пациентов 1А и 1Б групп с острыми отравлениями нейролептиками увеличение содержания Д-димера в крови наблюдалось с 1 по 3 сутки после поступления. У пациентов 1В группы уровень Д-димера в плазме крови превышал нормальные значения так же уже в 1 сутки после острого отравления с дальнейшим многократным увеличением его уровня на протяжении всего периода наблюдения. У всех пациентов с тяжелыми острыми

отравлениями нейролептиками наблюдались лабораторные признаки развития гиперкоагуляции и риска развития тромбозов, в большей степени выраженные у пациентов с летальным исходом.

У пациентов 2В группы с острыми отравлениями наркотиками уровень Д-димера в плазме крови повышался уже при поступлении и превышал нормальные значения на протяжении всего периода наблюдения. У выживших пациентов 2А и 2Б групп увеличение содержания Д-димера в крови менее выражено и наблюдается с 1 по 3 сутки после поступления.

У всех пациентов с тяжелыми острыми отравлениями опиатами наблюдались лабораторные признаки развития ДВС-синдрома, в большей степени выраженные у больных с летальным исходом.

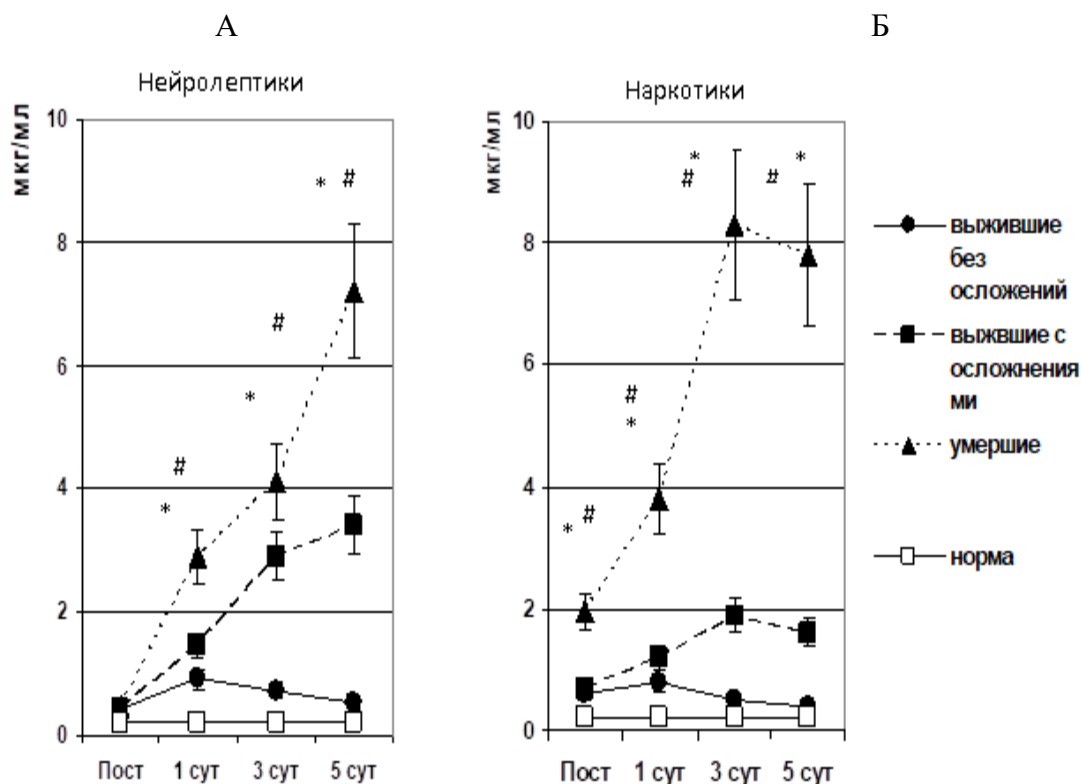


Рисунок 8— Содержание Д-димера (мкг/мл) у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками (А) и наркотиками (Б) тяжелой степени

Примечание —* —достаточно по сравнению с выжившими пациентами без осложнений ($p < 0,05$); # —достаточно по сравнению с выжившими пациентами с осложнениями ($p < 0,05$)

Взаимосвязь воспаления и коагуляции у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками подтверждала положительная корреляционная зависимость содержания в плазме крови Д-димера с количеством признаков ССВР на 1 и 5 сутки $r=0,47; r=0,79; p < 0,05$),

содержанием СРБ в сыворотке крови ($r=0,51$; $p<0,05$) и количеством баллов SOFA на 5 сутки после отравления ($r=0,86$; $p<0,05$), содержанием фибриногена на 3 и 5 сутки ($r=0,44$; $p<0,05$).

Под влиянием стандартной детоксикационной терапии содержание Д-димера и СРБ в плазме крови снижалось у выживших пациентов. Сохранение высоких уровней в крови Д-димера и СРБ свидетельствовало об отсутствии эффективности проводимой терапии и риске летального исхода.

Исходя из того обстоятельства, что среди пациентов с острыми отравлениями нейролептиками и веществами наркотического действия с неблагоприятным исходом отравления было выявлено соответственно 5 и 7 случаев сепсиса, мы сочли целесообразным оценить у них степень нарушений показателей ССВР отдельно.

Таблица 3 демонстрирует нарастание значений большинства показателей ССВР к 5 сутками пребывания пациентов в стационаре.

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о том, что в основе течения и исхода осложнений у пациентов с исследуемыми острыми отравлениями нейротропными средствами лежит синдром системной воспалительной реакции. Полученные нами данные показали, что течение и исход тяжелых острых отравлений нейролептиками и веществами наркотического действия в значительной степени определяется развитием инфекционных осложнений бактериальной природы.

Таблица 3.

Динамика показателей синдрома системной воспалительной реакции при острых отравлениях нейролептиками и веществами наркотического действия тяжелой степени, осложненных сепсисом

Показатели	Норма	Нейролептики (n=5)				Вещества наркотического действия (n=7)			
		поступление	1 сутки	3 сутки	5 сутки	поступление	1 сутки	3 сутки	5 сутки
IL-6 (пг/мл)	5 (2;26)	127 (98;160)	138 (94;177)	421 (353;433)	241 (178;288)	583 (402;716)	282 (146;337)	226 (184;272)	702 (512;875)
IL-8 (пг/мл)	5,1 (2,4;7,8)	8 (6,2;20,5)	16,2 (11,2;38,4)	18,1 (7,9;33,0)	12,2 (4,9;20,1)	7,2 (4;11)	52 (41;56,5)	9,8 (7,1;10,7)	10,3 (4,6;12,6)
IL-10 (пг/мл)	5 (0;8)	394 (182;588)	36 (18;50)	37 (18;42)	6 (3;8)	1260 (842;1398)	553 (276;608)	65 (41;118)	94 (53;115)
СРБ (мг/л)	3 (2;4)	11 (7;14)	112 (58;157)	214 (181;264)	118 (82;182)	30 (26;32)	103 (75;127)	128 (95;143)	156 (78;175)
ПКТ (нг/мл)	0,1 (0,0;0,2)	0,9 (0,4;1,5)	1,1 (0,4;1,6)	2,2 (1,4;2,9)	3,8 (2,1;4,7)	30,2 (21;36,7)	40,3 (34,1;46,2)	36,1 (24;39,2)	29 (25;31)
Д-димер (мкг/мл)	0,21 (0,1;0,3)	0,46 (0,21;0,6)	2,93 (2,8;3,1)	4,3 (3,7;4,6)	7,7 (6,8;7,9)	2,4 (1,7;3,5)	4,1 (3,1;4,6)	9,1 (7,9;10,4)	8,7 (7,4;9,7)

В качестве диагностических критериев развития пневмоний у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками, наряду с клиническими и гематологическими показателями, явились увеличение содержания в сыворотке крови IL-6 в 19,6 раз и более, увеличение содержания в крови ПКТ в 8 раз и более, IL-10 в 4,2 раза и более, Д-димера в 6,9 раз и более. Среди изученных показателей неспецифической резистентности у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками наиболее четкую связь с развитием пневмоний ($p < 0,05$) имели уровни IL-6, IL-10, ПКТ, Д-димера, СРБ в крови пациентов через 1 сутки после поступления (уровни корреляции составили $r=0,54$; $r=0,61$; $r=0,59$; $r=0,65$, $r=0,59$ соответственно). При ROC-анализе выявлена сильно выраженная изогнутость ROC-кривой для IL-6 и Д-димера в крови на первые сутки после поступления пациентов в стационар с пороговыми значениями концентрации 84 пг/мл и 1,31 мкг/мл соответственно, оцененная как хорошая предсказательная ценность для развития пневмоний (для IL-6: $AUC=0,91$; для Д-димера: $AUC=0,87$), что позволяет использовать данные лабораторные маркеры в качестве предикторов развития этих осложнений у данной категории больных.

О высокой прогностической вероятности летального исхода у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени при поступлении свидетельствуют: концентрации IL-6 от 154 пг/мл и выше и Д-димера в концентрации от 2,53 мкг/мл и выше, а также отрицательные значения КИЛИ.

В 1 сутки после острого отравления веществами наркотического действия у всех пациентов отмечалось увеличение содержания в крови медиаторов острой фазы воспаления: IL-6, IL-10, белка острой фазы воспаления – СРБ, маркера активации свертывания крови – Д-димера, маркера системной бактериальной инфекции – ПКТ. Диагностическими критериями пневмоний стали увеличение содержания в сыворотке крови IL-6 в 36,6 раз и более, IL-10 в 22,4 раза и более, ПКТ – в 12 раз и более, Д-димера в 5,7 раз. Наиболее четкую связь с развитием пневмоний ($p < 0,05$) имели уровни IL-10, ПКТ и Д-димера в крови у пациентов через 1 сутки после поступления (коэффициенты корреляции составили $r=0,71$; $r=0,69$; $r=0,68$ соответственно). Лабораторными предикторами развития пневмоний в первые сутки явились высокие уровни в крови IL-10 с пороговым значением концентрации 150 пг/мл, ПКТ с пороговым значением 5,3 нг/мл и Д-димера с пороговым значением 1,53 мкг/мл, определенные как хорошие предсказательные ценности (при ROC-анализе выявлена сильно выраженная изогнутость ROC-кривой для IL-10: $AUC=0,94$; для ПКТ $AUC=0,92$; для Д-димера: $AUC=0,96$).

Прогностическими показателями развития летального исхода у пациентов с острыми отравлениями веществами наркотического действия тяжелой степени определены

концентрации IL-10 от 171 нг/мл и выше, концентрации ПКТ от 27,5 нг/мл и выше, концентрации Д-димера от 3,16 мкг/мл и выше, концентрации IL-6 от 137,5 нг/мл и выше.

Заключение: при тяжелых острых отравлениях веществами нейротропного действия развивается синдром системной воспалительной реакции, который носит неспецифический характер и возникает в ответ на острую химическую травму в результате действия токсической дозы ксенобиотика и развившейся гипоксии смешанного типа. Нарушения функции органов, внедрение бактериального агента обуславливают развитие инфекционных осложнений (пневмонии, сепсиса) и нарастание интенсивности ССВР, что в свою очередь определяет тяжесть и течение острых отравлений. На начальном этапе развития патологического процесса в организме системная воспалительная реакция носит компенсаторный, защитный характер, но при усилении эффектов действия факторов воспаления (протеолитических ферментов, свободных радикалов, эйкозаноидов, оксида азота, продукты активации системы гемостаза и комплемента и др.) в тканях организма противовоспалительные механизмы становятся несостоятельными или истощаются и процесс воспаления приобретает патогенетическое значение. Проведенные исследования убедительно показали, что тяжесть инфекционных осложнений ассоциирована со степенью увеличения концентрации таких медиаторов воспаления как IL-6, IL-10, концентрации ПКТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hashemian M., Talaie H., Akbarpour S., Mahdavinejad A., Mozafari N. Central nervous system depressants poisoning and ventilator associated pneumonia: an underrated risk factor at the toxicological intensive care unit. *Iran Red Crescent Med. J.* 2016; 18(1): 3-10.
2. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Медицинская иммунология.* 2012; 14(1–2): 9–20.
3. Ramakrishnan S., Anand V., Roy S. Vascular Endothelial growth factor signaling in hypoxia and Inflammation. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2014; 9 (2):142–160.
4. Алехнович А.В., Иванов В.Б., Ильяшенко К.К., Ельков А.Н. Компенсаторные механизмы и приспособительные процессы при острых отравлениях психотропными препаратами. М.: *Ваш полиграфический партнер*; 2022.
5. Boehme A.K., Kapoor N., Albright K.C. et al. Predictors of systemic inflammatory response syndrome in ischemic stroke undergoing systemic thrombolysis with intravenous tissue plasminogen activator. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014; 23(4): 271–276.
6. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. М.: *Мысль*, 1993.

7. Teasdale G.M., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974; 2(2): 81–84.
8. Vincent J.L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (Sepsis–related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction failure. *Intensive Care Med*. 1996; 22: 707–710.

References

1. Hashemian M., Talaie H., Akbarpour S., Mahdavinejad A., Mozafari N. Central nervous system depressants poisoning and ventilator associated pneumonia: an underrated risk factor at the toxicological intensive care unit. *Iran Red Crescent Med. J*. 2016; 18(1): 3-10.
2. Chereshev V.A., Gusev E.YU. Immunologicheskie i patofiziologicheskie mekhanizmy sistemnogo vospaleniya. *Medicinskaja immunologija*. 2012; 14 (1 – 2): 9–20 (in Russian).
3. Ramakrishnan S., Anand V., Roy S. Vascular Endothelial growth factor signaling in hypoxia and Inflammation. *J. Neuroimmune Pharmacol*. 2014; 9 (2):142–160.
4. Alehnovich A.V., Ivanov V.B., Il'jashenko K.K., El'kov A.N. Compensatory mechanisms and adaptive processes in acute poisoning with psychotropic drugs. M.: *Vash poligraficheskij partner*, 2010 (in Russian).
5. Boehme A.K., Kapoor N., Albright K.C. et al. Predictors of systemic inflammatory response syndrome in ischemic stroke undergoing systemic thrombolysis with intravenous tissue plasminogen activator. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2014; 23(4): 271–276.
6. Izotov B.N., Eremin S.K., Veselovskaja N.V. Analiz narkoticheskikh sredstv. – M.: *Mysl'*; 1993 (in Russian).
7. Teasdale G.M., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974; 2(2): 81–84.
8. Vincent J.L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (Sepsis–related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction failure. *Intensive Care Med*. 1996; 22: 707–710.