

На правах рукописи

ЛУКИН
Вадим Анатольевич

**СИНДРОМ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ
ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ
ВЕЩЕСТВАМИ НЕЙРОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ**

14.03.04 – токсикология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2017

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И.Джанелидзе»

Научные консультанты:

Шилов Виктор Васильевич доктор медицинских наук, профессор

Пивоварова Людмила Павловна доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Быков Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации

Саватеева-Любимова Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории безопасности лекарственных средств Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сенцов Валентин Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства России

Захита состоится «19» мая 2017 года в 10-00 часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.11 на базе Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ.

Автореферат разослан « 10 » февраля 2017 года .

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Язенок Аркадий Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время острые отравления веществами нейротропного действия в общей структуре экзогенных интоксикаций составляют до 54–75% случаев, из которых до 25% - тяжелые и крайне тяжелые поражения, приводящие к формированию критических состояний и требующие реанимационного лечения (Бонитенко Е.Ю. и соавт., 2010; Лужников Е.А. и соавт., 2012; Bohnert A.S. et al., 2010; Müller D. et al., 2013; Taheri F. et al., 2013). К причинам широкого распространения острых отравлений можно отнести бесконтрольное применение различных лекарственных средств в быту, суицидальные попытки, а также употребление наркотических средств с целью наркотического опьянения (Рохлина М.Л., 2010; Nordstrom D. L. et al., 2013; Taheri F. et al., 2013).

Тяжесть состояния пациентов с острыми тяжелыми отравлениями нейротропными средствами обусловлена выраженными нарушениями функций различных органов и систем организма вследствие специфического действия ксенобиотиков (Лужников Е.А. и соавт., 2012), а так же развивающейся гипоксией (Ливанов Г.А. и соавт., 2010; Hashemian M. et al., 2016), приводящей к развитию опасных для жизни осложнений, что зачастую определяет исход химической травмы. Ряд авторов отмечает, что гипоксия при критических состояниях обуславливает формирование системной воспалительной реакции, состоящей в усилении продукции провоспалительных медиаторов, активации цитокинов и кининов, повышении сосудистой проницаемости, увеличении вязкости крови и микротромбообразования (Черешнев В.А. и соавт., 2012; Cavaillon J.M. et al., 2006; Ramakrishnan S. et al., 2014). Системная воспалительная реакция и гипоксия всегда ассоциированы с активацией протеолитических процессов, свертывающей и фибринолитической систем (Саноцкий В.И., 2003; Александрович А.В., 2010). Многочисленные отечественные и зарубежные авторы в своих работах показали, что при интенсивном и длительном действии факторов воспаления развиваются многочисленные нарушения как на клеточном, так и на органном уровнях (Гусев Е.Ю. и соавт., 2008; Савельев В.С. и соавт, 2013; Alberti C. et al., 2005).

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 (Жевлакова Ю.А., 2011; Акимова В.Н. и соавт., 2013; Ratzinger F. et al., 2013; Boehme A. K. et al., 2014). Однако, возможность их применения в клинической токсикологии до настоящего времени не рассматривалась и не исследовалась. Обобщающие комплексные исследования по проблеме системного воспаления при острых отравлениях веществами нейротропного действия отсутствуют, недостаточно определены способы коррекции этой составляющей патогенеза острых экзотоксикозов. Не определены механизмы фармакологического воздействия на патологические реакции, которые являются составляющими компонентами синдрома системной воспалительной реакции, в частности такие, как протеолиз и система свертывания крови, что представляется актуальным. Отсутствуют сведения о роли синдрома системной воспалительной реакции 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.

Немаловажное значение имеют материальные затраты на лечение развивающихся инфекционных осложнений. По данным анализа Санкт-Петербургского центра по лечению острых отравлений стоимость лечения одного пациента, имеющего осложнение, в 10–15 раз превышает затраты, необходимые для терапии пациентов без тяжелых инфекционных осложнений.

Таким образом, указанные вопросы требуют детального изучения, так как с их решением связана возможность повышения эффективности лечения указанного контингента больных.

Степень разработанности темы. Анализ имеющихся к настоящему времени литературных данных позволяет определить понятие «системная воспалительная реакция/ответ» (СВР/СВО), как условное, отражающее тотальный (системный) неспецифический воспалительный ответ организма на воздействие различных раздражителей и патологических агентов (травм, ожогов, инфекции и др.), который проявляется активацией всех медиаторных систем и патологических биохимических каскадов, отвечающих за воспаление, где ведущая роль отводится цитокиновой сети и острофазовым белкам. СВР является частью общего адаптационного синдрома, отдельным феноменом системного воспаления (СВ) – «типового мультисиндромного, фазовоспецифичного общепатологического процесса, развивающегося при системном повреждении и характеризующегося тотальной воспалительной

реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях» (Черешнев В.А., 2004). При наличии определенных клинических диагностических критериев (по Bone R.C., 1996) ССВР приобретает сугубо клиническое понятие - синдром системной воспалительной реакции/ответа - в английской аббревиатуре - Systemic Inflammatory Response Syndrome (CCBP/CCBO/SIRS). Основная теоретическая цель ССВР – связать показатели общего состояния пациента с воспалением, а его практическая необходимость заключается в формализации диагноза «сепсис», как критической инфекции.

ССВР рассматривается как важное патогенетическое звено критических состояний различной этиологии неинфекционной и инфекционной природы с риском развития синдрома полиорганной недостаточности (Гусев Е.Ю. и соавт., 2007; Левит Д.А. и соавт., 2007; Савельев В.С. и соавт., 2013; Bone R.C. et al., 1992).

В развитии ССВР организма на повреждающие факторы различной природы важная роль принадлежит цитокинам, продуктам активации системы гемостаза, свободным радикалам, биогенным аминам, оксиду азота, фактору агрегации тромбоцитов, нейроэндокринным гуморальным факторам и другим медиаторам (Черешнев В.А. и соавт, 2012; Гусев Е.Ю. и соавт., 2014; Olson N. et al., 2011; Neri M. et al., 2013; Bernstein H.G. et al., 2014; Boehme A. K. et al., 2014).

Неконтролируемая активация клеточных и гуморальных факторов неспецифической резистентности при критических состояниях различной этиологии приводит к нарушениям микроциркуляции в органах и усиливает риск развития полиорганной недостаточности, локальных и генерализованных форм гнойной инфекции (Авдеева М.Г., 2003; Игонин А.А., 2004; Гусев Е.Ю. и соавт., 2007, 2009).

В отечественной и зарубежной литературе практически отсутствуют полноценные сведения о комплексной оценке и возможностях диагностики ССВР у пациентов с острыми отравлениями нейротропными средствами. Не рассматривается возможная связь острых отравлений, гнойной инфекции и исходов острых отравлений веществами нейротропного действия.

В связи с этим предметом нашего исследования явились диагностика ССВР и оценка его роли в патогенезе острых отравлений веществами

нейротропного действия, а также разработка патогенетически обоснованного способа его лечения.

Цель исследования. Определить значение синдрома системной воспалительной реакции в патогенезе острых отравлений веществами нейротропного действия тяжелой степени и оценить возможность его фармакологической коррекции для повышения эффективности детоксикационной терапии.

Задачи исследования:

1. Исследовать основные клинические проявления синдрома системной воспалительной реакции при острых тяжелых отравлениях нейролептиками и веществами наркотического действия.

2. Изучить динамику изменения лабораторных показателей развития синдрома системной воспалительной реакции у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками и веществами наркотического действия тяжелой степени.

3. Выявить взаимосвязь показателей синдрома системной воспалительной реакции со степенью выраженности эндотоксемии, гипоксии, нарушениями гемостаза у пациентов с острыми тяжелыми отравлениями нейролептиками и веществами наркотического действия.

4. Определить прогностическую значимость показателей синдрома системной воспалительной реакции для развития инфекционных заболеваний и летального исхода у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками и веществами наркотического действия тяжёлой степени.

5. Разработать алгоритмы ранней диагностики инфекционных осложнений у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками и веществами наркотического действия тяжелой степени с использованием показателей синдрома системной воспалительной реакции.

6. Изучить эффективность применения синтетического ингибитора протеолиза пара-аминометилбензойной кислоты в составе комплексной консервативной терапии у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени.

Научная новизна исследования. Получены новые данные о развитии ССВР и его роли в патогенезе тяжелых острых отравлений веществами нейротропного действия. Впервые установлено,

что ССВР при острых отравлениях нейролептиками и веществами наркотического действия опийной природы тяжелой степени имеет место в момент поступления пациентов в стационар. Показано, что интенсивность ССВР увеличивается при развитии инфекционных осложнений, в частности госпитальных пневмоний и сепсиса. Доказано, что при острых тяжелых отравлениях нейролептиками и веществами наркотического действия тяжелой степени интенсивность ССВР имеет тесную связь с нарушениями гемостаза, гипоксией, эндотоксемией. Впервые определены наиболее информативные показатели ССВР в оценке риска развития госпитальных пневмоний и летального исхода заболевания. Установлено, что в первые сутки после острого отравления нейролептиками таковыми являются – высокие уровни IL-6 (interleukin, интерлейкин) и Д-димера в крови, а при острых отравлениях веществами наркотического действия – увеличение содержания в крови IL-10, прокальцитонина (ПКТ) и Д-димера.

Разработан алгоритм диагностики инфекционных осложнений с использованием маркёров ССВР при острых отравлениях веществами нейротропного действия тяжелой степени, включающий определение содержания в крови IL-6, IL-10, ПКТ, Д-димера, выявление возбудителей бактериальной инфекции с помощью бактериологического и молекулярно-биологического исследования крови и других сред организма.

Доказана клиническая эффективность применения синтетического ингибитора протеолиза пара-аминометилбензойной кислоты (ПАМБК) в комплексном лечении указанных острых отравлений, который путем купирования проявлений гиперпротеолиза и эндотоксикоза опосредованно влияет на ССВР и способствует повышению эффективности лечения данного контингента пациентов за счет снижения тяжести течения острого отравления, частоты развития пневмоний, продолжительности лечения пациентов, частоты летальных исходов.

Теоретическая и практическая значимость исследования. В результате проведенных исследований впервые установлен факт развития ССВР и определены закономерности его формирования в ответ на поступление в организм токсической дозы веществ нейротропного действия.

Получены новые данные, расширяющие представление о патогенезе инфекционных осложнений, в том числе госпитальных пневмоний, при острых отравлениях нейролептиками и веществами наркотического действия опийной

природы тяжелой степени, связанные с развитием ССВР, и позволяющие определить новые способы профилактики этих осложнений.

Для практического применения предложен алгоритм диагностики ССВР, который включает оценку уровня сознания, частоту дыхания, частоту сердечных сокращений, температуру тела, исследование клинического и биохимического анализов крови, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, динамическое определение содержания в крови маркеров воспаления и активации гемостаза.

Алгоритм прогнозирования инфекционных осложнений и прогнозирования вероятности летального исхода после острых отравлений веществами нейротропного действия тяжелой степени, включает в себя определение лабораторных показателей: IL-6, IL-8, IL-10, Д-димера и ПКТ. Использование этого алгоритма позволяет своевременно начать профилактику и лечение госпитальных пневмоний и других инфекционных осложнений.

Разработана балльная оценка риска развития сепсиса, проявлением которого является развитие пневмоний у пациентов с острыми отравлениями веществами наркотического действия тяжелой степени. Балльная оценка основана на количественной оценке содержания в сыворотке крови IL-6, IL-8 и ПКТ.

На основе исследования показателей свертывания крови разработан коагулографический индекс летального исхода (КИЛИ), который в первые 24 часа пребывания пациентов в стационаре позволяет прогнозировать исход острого отравления.

Предложенные прогностические и диагностические алгоритмы дают возможность своевременно принять решение о проведении профилактики развития воспалительных процессов и оптимизировать комплекс лечебных мероприятий.

Обоснован методический подход фармакологической коррекции синдрома системной воспалительной реакции путем ингибиования процесса гиперпротеолиза.

Разработан алгоритм применения синтетического ингибитора протеолиза ПАМБК в сочетании с гепарином в комплексном лечении пациентов с острыми тяжелыми отравлениями веществами нейротропного действия (нейролептиками), что позволило уменьшить частоту развития инфекционных осложнений и снизить летальность.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При острых отравлениях веществами нейротропного действия тяжелой степени формируется синдром системной воспалительной реакции, лабораторными критериями развития которого являются значительное повышение в сыворотке крови пациентов содержание интерлейкина-6, интерлейкина-10, прокальцитонина и Д-димера.

2. Синдром системной воспалительной реакции при острых тяжелых отравлениях нейролептиками и веществами наркотического действия имеет тесную связь с нарушением гемостаза, интенсивностью эндотоксикоза и формированием инфекционных осложнений.

3. Прогностические критерии риска развития инфекционных осложнений и летальных исходов при острых отравлениях нейролептиками основываются на определении в крови концентрации интерлейкина-6, Д-димера; при острых отравлениях веществами наркотического действия – концентрации интерлейкина-6, интерлейкина-10, прокальцитонина и Д-димера.

4. Пара-аминометилбензойная кислота в сочетании с гепарином в комплексе лечения пациентов с острыми отравлениями веществами нейротропного действия (нейролептиками) тяжелой степени повышает эффективность патогенетической терапии за счет снижения интенсивности эндотоксикоза, выраженности проявлений синдрома системной воспалительной реакции, частоты развития инфекционных осложнений и летальных исходов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Высокая степень достоверности полученных научных результатов основана на использовании современных методов исследования, адекватных поставленным задачам и математической обработки данных, полученных при анализе значительного по объему клинического материала.

Результаты исследования доложены на Российской научной конференции «Медико-биологические проблемы токсикологии и радиологии» 29–30 мая 2008 года (Санкт-Петербург); на Всероссийской научно-практической конференции «Скорая медицинская помощь-2010» (Санкт-Петербург, 2010); на Всероссийской научно-практической конференции «Скорая медицинская помощь-2011» (Санкт-Петербург, 2011); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Скорая медицинская помощь-2014» посвященной 115-летию скорой

медицинской помощи в России (Санкт-Петербург, 2014); на 2-м съезде врачей неотложной медицины межрегиональной общественной организацией «Научно-практическое общество врачей неотложной медицины» (Москва, 2013); на III, IV Съездах токсикологов России с международным участием, (Москва, 2008, 2013); на XIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012); на заседаниях проблемной комиссии по токсикологии; на обществе токсикологов (Санкт-Петербург, 2013); на XI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении» (Санкт-Петербург, 2014, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ); на юбилейной научно-практической конференции посвященной 40-летию ФГУП «Государственный НИИ особо чистых биопрепараторов» ФМБА России (Санкт-Петербург, 2014); на учредительном съезде ассоциации «Сообщество анестезиологов и реаниматологов Северо-запада» (отделение ФАР) (Санкт-Петербург, 2015); на Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы наркологической токсикологии: от токсикологической реанимации до наркологической реабилитации» (Санкт-Петербург, 2016); на заседаниях проблемной комиссии и Ученого совета ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе» в 2010, 2011, 2012, 2013, 2016; на заседаниях кафедры токсикологии и экстремальной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, 2011 – 2015).

Экспертиза материалов диссертации прошла на научной конференции в рамках заседания проблемно–плановой комиссии № 5 ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе» с участием научных сотрудников, врачей реанимации и интенсивной терапии, отделений острых отравлений, отделения экстракорпоральных методов детоксикации, лаборатории иммунологии, клинико-диагностической лаборатории и бактериологической лаборатории, кафедры токсикологии, экстремальной и водолазной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Возможные области применения и формы внедрения. Результаты проведенных исследований могут быть использованы в клинической практике отделений по лечению острых отравлений, отделений реанимации и интенсивной терапии; в преподавательской работе кафедры токсикологии, экстремальной и водолазной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный

государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» МЗ РФ, при обучении специалистов на рабочем месте.

Методология и методы исследования. Для достижения поставленной цели и решения задач использована научная методология, включающая стандартизацию, анализ, сравнение и обобщение полученных результатов. Проведены клинические, лабораторные и инструментальные исследования 413 пациентов с острыми отравлениями нейролептиками и веществами наркотического действия тяжелой степени с последующей математической обработкой полученных данных.

Личное участие автора. Диссертант лично участвовал в планировании и организации работы, сборе материала, проведении клинических исследований, электроагулографическом исследовании, систематизации, обработке, анализе, обобщении и представлении полученных данных. Автором сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, из них 15 в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ для опубликования результатов исследования, выполненных на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Получены 3 патента на изобретения.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 289 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав с изложением результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертационная работа содержит 81 таблицу, иллюстрирована 14 рисунками. Список использованной литературы включает 378 источников, из которых 151 отечественные, 227 зарубежные публикации.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленных задач 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, находившихся на лечении в реанимационном отделении Центра по лечению острых отравлений ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе» с 2005 по 2014 годы. 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 нейролептиками были интубированы на догоспитальном этапе. При поступлении всем пациентам осуществлялось комплексное обследование, включающее рентгенографическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электроагулографию, электрокардиографию, химико-токсикологическое исследование мочи, биохимические, гематологические, иммунологические лабораторные исследования.

Причинами острых отравлений стали суицидальные попытки (180 пациентов), криминальные отравления (8 пациентов), а также отравления, связанные с приемом веществ с целью наркотического опьянения (225 пациентов).

Критериями включения пациентов в группы исследований служили острые отравления тяжелой степени нейротропными веществами: опиатами и нейролептиками 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, проводимой терапии: 1 группа пациентов с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени 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 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); З группа (62 человека) с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени, разделенная на основную группу пациентов – Г) (32 человека), у которых применяли внутривенное введение синтетического ингибитора протеаз ПАМБК в сочетании с антикоагулянтом прямого действия – гепарином на фоне традиционной терапии и группу сравнения – Д) (30 человек) – пациентов, у которых в комплексе традиционного лечения вместо ПАМБК использовали физиологический раствор и гепарин.

Среди острых тяжелых отравлений нейролептиками (1 группа) преобладали пациенты, принявшие клозапин (лепонекс) – 113 человек (89,6%), в единичных случаях токсикантами служили: хлорпротиксен – 8 пациентов (6,4%), трифтазин – 3 пациента (2,4%), аминазин – 2 пациента (1,6%). У 95% пациентов острые отравления носили суицидальный, а в 5% – криминальный характер. У пациентов 2 группы острое отравление было вызвано употреблением опийных наркотических средств нелегального производства: полусинтетического вещества (героин) (54,7%) и синтетического вещества (метадон) (45,3%), отличающихся по химической структуре от морфина, но действующих по сходному механизму через опиоидные рецепторы (Modesto-Lowe V. et al., 2010; Drewes A.M. et al., 2013).

Клозапин, хлорпротиксен, трифтазин, аминазин, опиаты определяли качественно в моче методом тонкослойной хроматографии (Изотов Б.Н., 1993).

С целью определения уровня сознания использовали шкалу комы Глазго («GLASGOW COMA») (Teasdale G.M., 1974).

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 (Vincent J.L. et al., 1996).

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

Раннее прогнозирование исхода тяжелого острого отравления, основанное на оценке регистрации процесса свертывания артериальной и венозной крови,

проводили с помощью электрокоагулографа Н-334 в день поступления пациента в стационар с последующим расчетом КИЛИ по формуле:

$$\text{КИЛИ} = T_{2a} - T_{2b} - 500 \cdot (T_{1a} / T_{2a}) + 270,$$

где КИЛИ – коагулографический индекс летального исхода (у.е.);

T_{1a} – время активации свертывания артериальной (а) крови, (с);

T_{2a}, T_{2b} – время образования сгустка артериальной (а) и венозной (в) крови, (с);

500 и 270 – эмпирические коэффициенты, полученные методом дискриминантного анализа.

Забор крови производили из лучевой или бедренной артерии и из бедренной вены. Запись выполнялась до полного свертывания крови – минимальной амплитуды движений пера самописца. Измеряли время активации свертывания (T_1), равное времени от момента забора крови до начала уменьшения амплитуды движений пера самописца (время от начала забора крови до включения самописца измерялось секундомером) и время образования сгустка (T_2). Отрицательные значения КИЛИ свидетельствовали о высокой вероятности летального исхода (более 90%). Значения КИЛИ в диапазоне от 0 до +100 соответствовали зоне опасности с вероятностью летального исхода около 50%. Значения, превышающие +100, соответствовали низкой вероятности летального исхода (менее 15%). Результаты исследования имеют прогностическое значение лишь в первые сутки нахождения пациента в стационаре (Пат. № 2199119 от 20 февраля 2003 г.).

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

Клинический анализ крови выполнен на автоматическом гематологическом анализаторе КХ-21Н (SYSMEX). Визуальным микроскопическим методом исследования окрашенных мазков подсчитывалась лейкоцитарная формула.

Иммунологическая диагностика включала определение содержания концентрации цитокинов TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 в сыворотке крови методом ИФА (тест-системы Bender Systems, eBioscience, Austria и тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск); определение в крови концентрации прокальцитонина (ПКТ) проводили количественным иммунолюминесцентическим методом (набор «БРАМС АГ», Германия) на приборе «Lumat LB 9507» (Германия).

Для оценки оксидантной активности клеток крови исследовали хемилюминесценцию крови (Арутюнян А.В. и соавт., 2000).

Количественное определение С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови проводилось иммунотурбидиметрическим методом, а определение лактата колориметрическим методом с использованием наборов фирмы Roche (Швейцария) на биохимическом анализаторе COBAS INTEGRA (Франция).

Биохимический анализ крови (определение общего белка, глюкозы, билирубина, креатинина и мочевины, активности трансамина 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).

Оценку уровня эндогенной интоксикации проводили с помощью определения одного из маркеров эндотоксемии – веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме, на эритроцитах венозной и артериальной крови и в моче по методу М.Я.Малаховой (1987). Активность протеолиза оценивали путем определения содержания олигопептидов методом микроопределения белка с реагентом Лоури в плазме, на эритроцитах смешанной венозной, артериальной крови и в моче (Малахова М.Я., 1995).

Концентрацию восстановленного глутатиона в венозной крови определяли по методу G.L.Ellman (1959) в модификации С.И.Глушкова (2006). Для оценки интенсивности процессов перекисного окисления липидов определяли концентрацию малонового диальдегида по методам, предложенным А.Я.Майоре и Э.С.Берман, в модификации В.Б.Гаврилова и др. (1987).

Показатели системы коагуляционного гемостаза: активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время по Квику выполняли на анализаторе гемостаза STAGO STA COMPACT (Франция) клотинговым методом с помощью набора реагентов STA-Cephascreen 10 (для АПТВ) и STA-Neoplastine CI plus (для протромбинового времени).

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 – Liatest D – Di Plus методом иммунотурбидиметрии на автоматическом анализаторе гемостаза STAGO STA COMPACT (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». Количество изучение содержания микробов в 1 грамме ткани проводили по классической методике, предложенной C.Teplitz et al. (1964). При количественной оценке диагностически значимыми считали титры микробных тел $\geq 10^5$ КОЕ/мл.

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. Все данные представлены в виде средних $M \pm m$ или медианы с 25% и 75% квартилями, нормальность распределения выборки оценивали при помощи критерия Шапиро–Уилка, в рамках корреляционной связи вычисляли коэффициент Пирсона (r) с общепризнанной оценкой силы связи: $r < 0,25$ слабая корреляция; $0,25 > r < 0,75$ умеренная корреляция; $r > 0,75$ сильная корреляция (Урбах В.Ю., 1964), различие признаков проводили при помощи t -критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни. Разницу между средними значениями показателя считали достоверной с вероятностью 95% и выше. 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 (Beck J.R., 1986).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические показатели синдрома системной воспалительной реакции

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 вырастало 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 отравлением нейролептиками, наблюдали повышенное pCO_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-перfusionных 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.

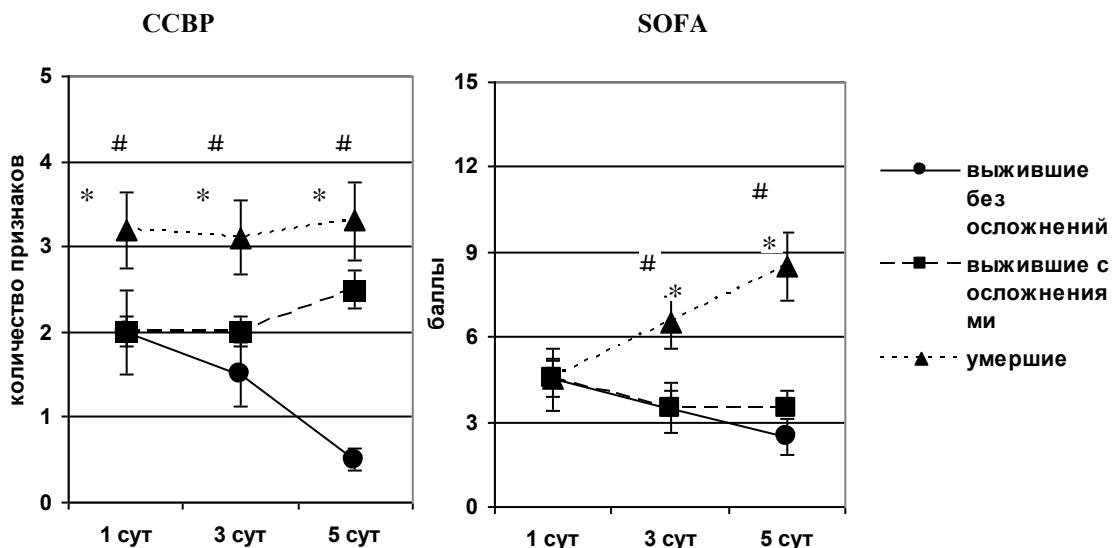


Рисунок 1 – Среднее количество признаков ССВР и степень органной дисфункции (по SOFA) у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени

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

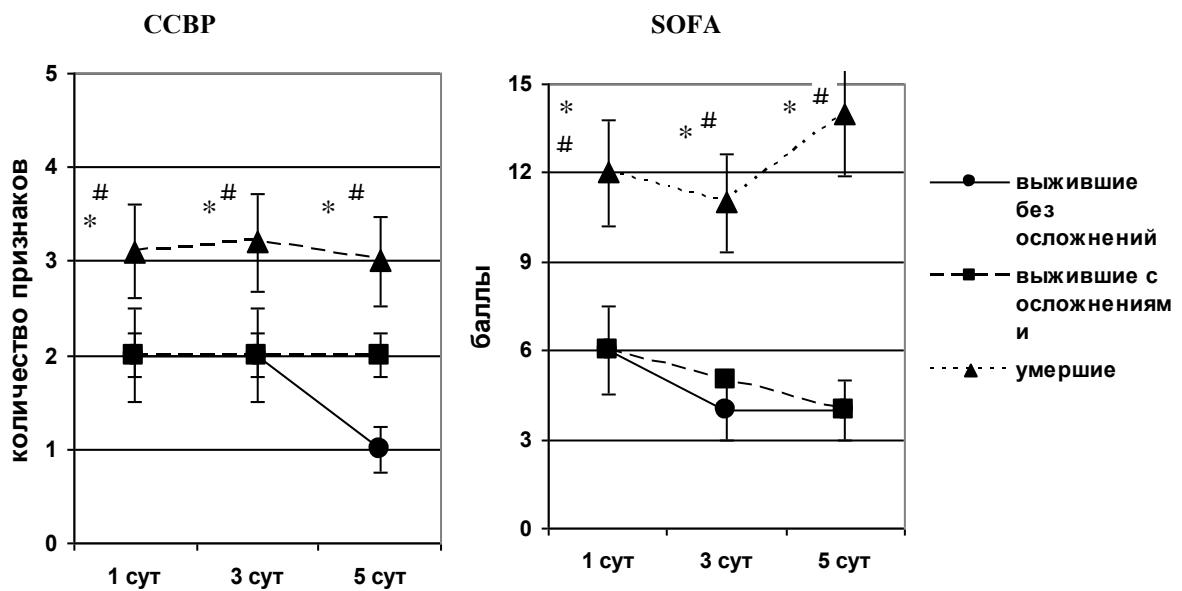


Рисунок 2 – Среднее количество признаков ССВР и степень органной дисфункции (по SOFA) у пациентов с острыми отравлениями веществами наркотического действия тяжелой степени

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 противоинфекционной 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 однотипные 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 10^5 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.

Гипоксия ассоциирована, как правило, с активацией протеолитических реакций, обуславливающих увеличение содержания в крови олигопептидов (ОП). У всех пациентов с острыми отравлениями нейролептиками (табл. 1) наблюдали существенное увеличение содержания ОП в плазме (от 3,4 до 4,7 раз), на эритроцитах (от 2,6 до 3,4 раз) и моче (от 1,7 до 2,7 раз) по сравнению с нормой уже при поступлении и через 1 сутки, что подтверждало наличие тяжелого эндотоксикоза. В дальнейшем, у пациентов 1Б и 1В групп содержание ОП нарастало до 5 суток наблюдения и было наиболее выраженным у пациентов с летальным исходом. У выживших пациентов (1А) уровень ОП в венозной крови и в моче снижался и к 5 суткам достигал нормальных значений. При сравнительной оценке ОП в плазме крови и в моче пациентов 1В группы на протяжении всего периода наблюдения обращало на себя внимание

отсутствие градиента их концентрации в плазме и в моче, что могло свидетельствовать о нарушении фильтрационной способности почек. Учитывая, что ОП, как субстраты протеолиза, являются активными участниками воспалительного процесса, проведенный корреляционный анализ выявил умеренные и сильные зависимости (от $r=0,45$ до $r=0,85$; $p<0,05$) между содержанием ОП и уровнем СБР, оцененной в баллах, что свидетельствовало о взаимосвязи процессов эндотоксикоза и системного воспаления в разных фазах интоксикации. Так же обнаружено, что содержание ОП в плазме венозной крови имело достоверную отрицательную корреляцию с уровнем сознания пациентов на всех сроках наблюдения ($r=-0,55$; $r=-0,61$; $r=-0,71$; $r=-0,79$; $p<0,05$).

У всех пациентов с острыми отравлениями веществами наркотического действия тяжелой степени (табл.2) также наблюдали высокий уровень содержания ОП в плазме венозной крови при поступлении и через 1 сутки. При этом в указанные сроки отмечали низкую концентрацию ОП в моче. У пациентов 2В группы она сохранялась ниже значений здоровых людей в 2,1 раза на 3 сутки, ($p<0,05$) и 1,8 раза на 5 сутки ($p<0,05$) и так же - в 1,9 раз ниже, чем у выживших больных 2А группы, что указывало на снижение выделительной функции почек. Содержание ОП в плазме венозной крови, моче и на эритроцитах имело достоверную отрицательную корреляцию с уровнем сознания пациентов на всех сроках наблюдения (от $r=-0,41$ до $r=-0,82$; $p<0,05$).

Таким образом, одним из ведущих факторов развития ССБР при острых отравлениях нейролептиками 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. Содержание олигопептидов как критерия тяжести эндогенной интоксикации имеет достоверную отрицательную корреляцию с уровнем сознания и положительную корреляционную связь с синдромом системной воспалительной реакции, что подтверждает взаимосвязь воспаления и эндотоксикоза, прогрессирование которого определяет течение и исход острого отравления.

Таблица 1 – Динамика лабораторных показателей газового состава крови и эндотоксикоза у исследуемых пациентов с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени

| Показатель | Норма (n=30) | Поступление | | | 1 сутки | | | 3 сутки | | | 5 сутки | | |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---|--------------------------|--------------------------|---|--------------------------|---------------------------------------|---|--------------------------|---------------------------------------|---|
| | | 1А группа (n=25) | 1Б группа (n=80) | 1В группа (n=21) | 1А группа (n=25) | 1Б группа (n=80) | 1В группа (n=20) | 1А группа (n=25) | 1Б группа (n=80) | 1В группа (n=19) | 1А группа (n=25) | 1Б группа (n=80) | 1В группа (n=17) |
| PaO ₂ (мм рт.ст.) | 93,8 (92,1; 102,5) | 74,2* (67,4; 82,9) | 71,3* (68,3; 79,2) | 61,3*# ^{¥€} (55,1; 65,5) | 88,7* (76,8; 93,7) | 77,8* (74,9; 83,2) | 64,2*# ^{¥€} (56,9; 70,4) | 89,2* (76,5; 92,9) | 81,4* (77,3; 84,5) | 65,1*# ^{¥€} (54,1; 75,1) | 91,2 (85,7; 99,7) | 89,5 (82,1; 95,4) | 79,1*# [¥] (71,8; 84,3) |
| Лактат ммоль/л | 1,2 (0,8; 1,7) | 2,1* (1,3; 3,2) | 3,2* (1,9; 3,9) | 4,8* ^{¥€} (3,9; 6,5) | 2,8* (1,8; 4,0) | 3,1* (1,8; 4,1) | 4,3* (2,4; 6,2) | 1,9 (1,1; 3,3) | 2,9* (1,8; 3,4) | 5,1* ^{¥€} (3,9; 7,2) | 1,1 (0,8; 1,9) | 3,5* [¥] (2,6; 3,9) | 4,7* ^{¥€} (3,8; 6,7) |
| ОП плазма (г/л) | 0,22 (0,10; 0,34) | 0,76* (0,56; 0,98) | 0,78* (0,57; 0,98) | 0,83* (0,63; 1,03) | 1,03* (0,83; 1,23) | 1,04* (0,81; 1,21) | 0,83* (0,63; 1,03) | 0,41* (0,31; 0,63) | 0,83* [¥] (0,69; 0,91) | 0,98* [¥] (0,89; 1,18) | 0,34 (0,27; 0,44) | 0,68* [¥] (0,53; 0,71) | 1,26*# ^{¥€} (0,94; 1,58) |
| ОП эритроци- ты (г/л) | 0,27 (0,12; 0,42) | 0,71* (0,63; 1,93) | 0,82* (0,69; 1,05) | 0,81* (0,61; 1,01) | 0,76* (0,62; 0,94) | 0,92* (0,74; 1,13) | 0,88* (0,68; 1,00) | 0,52* (0,46; 0,61) | 0,64* (0,52; 0,71) | 0,81* [¥] (0,67; 1,01) | 0,32 (0,15; 0,47) | 0,83* (0,72; 0,96) | 1,26* ^{¥€} (0,93; 2,84) |
| ОП моча (г/л) | 0,31 (0,21; 0,35) | 0,54* (0,45; 0,68) | 0,66* (0,52; 0,76) | 0,81* [¥] (0,72; 1,03) | 0,51* (0,43; 0,65) | 0,62* (0,48; 0,71) | 0,83* [¥] (0,69; 1,03) | 0,44* (0,35; 0,56) | 0,84* [¥] (0,71; 1,14) | 0,96* [¥] (0,69; 1,23) | 0,28# (0,18; 0,38) | 0,85* [¥] (0,72; 1,12) | 1,17* [¥] (0,87; 1,47) |

Примечание: n – число наблюдений; * – достоверно по сравнению со здоровыми людьми ($p<0,05$); [¥] – достоверно по сравнению с уровнем у пациентов 1А группы ($p<0,05$); [€] – достоверно по сравнению с уровнем у пациентов 1Б группы ($p<0,05$); # – достоверно по сравнению с уровнем при поступлении ($p<0,05$)

Таблица 2 – Динамика лабораторных показателей газового состава крови и эндотоксикоза у исследуемых пациентов с острыми отравлениями веществами наркотического действия тяжелой степени.

| Показатель | Норма (n=30) | Поступление | | | 1 сутки | | | 3 сутки | | | 5 сутки | | |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--|--------------------------|---------------------------------------|--|--------------------------|---------------------------------------|--|
| | | 2А группа (n=54) | 2Б группа (n=131) | 2В группа (n=39) | 2А группа (n=51) | 2Б группа (n=131) | 2В группа (n=32) | 2А группа (n=54) | 2Б группа (n=131) | 2В группа (n=30) | 2А группа (n=54) | 2Б группа (n=131) | 2В группа (n=26) |
| PaO ₂ (мм рт.ст.) | 93,8 (92,1; 102,5) | 76,6* (70,1; 86,1) | 76,6* (70,1; 86,1) | 65,5* (49,3; 71,7) | 78,7* (69,0; 86,3) | 74,7* (69,0; 87,4) | 63,9* ^{¥€} (55,4; 68,4) | 91,9 (83,7; 104,1) | 88,9 (73,7; 104,1) | 74,7* (61,5; 87,9) | 95,6 (74,1; 103,1) | 89,6 (74,1; 165,1) | 83,1 [#] (71,4; 94,8) |
| Лактат ммоль/л | 1,2 (0,8; 1,7) | 4,0* (2,4; 5,6) | 4,1* (2,4; 5,6) | 4,8* (3,0; 6,7) | 2,2* (1,2; 4,3) | 3,2* (2,2; 4,3) | 5,2* ^{¥€} (4,2; 7,0) | 1,4# (0,7; 2,3) | 1,9# (0,7; 3,1) | 5,3* ^{¥€} (3,1; 7,7) | 1,2# (0,0; 2,1) | 1,1# (0,0; 2,1) | 4,9* ^{¥€} (3,2; 6,2) |
| ОП плазма (г/л) | 0,22 (0,10; 0,34) | 0,84* (0,71; 1,05) | 1,15* (0,75; 1,55) | 1,62* [¥] (1,17; 2,07) | 0,71* (0,61; 0,92) | 1,13* (0,81; 1,45) | 1,84* ^{¥€} (1,47; 2,31) | 0,52* (0,41; 0,71) | 0,91* [¥] (0,71; 1,11) | 0,98* ^{¥#} (0,76; 1,20) | 0,21 (0,17; 0,31) | 0,41* [¥] (0,34; 0,58) | 1,12* ^{¥€} (0,82; 1,42) |
| ОП эритроциты (г/л) | 0,27 (0,12; 0,42) | 0,42 (0,21; 0,61) | 0,41 (0,21; 0,61) | 0,39 (0,17; 0,61) | 0,51* (0,43; 0,66) | 0,47* (0,42; 0,69) | 0,58* (0,46; 0,80) | 0,27 (0,22; 0,32) | 0,37 (0,22; 0,52) | 0,71* ^{¥€} (0,51; 0,91) | 0,24 (0,12; 0,37) | 0,32 (0,12; 0,42) | 1,07* ^{¥#} (0,75; 1,39) |
| ОП моча (г/л) | 0,31 (0,21; 0,35) | 0,39 (0,31; 0,62) | 0,41* (0,35; 0,61) | 0,23 ^{¥€} (0,11; 0,35) | 0,58* (0,42; 0,69) | 0,57* (0,42; 0,72) | 0,21# ^{¥€} (0,11; 0,31) | 0,34 (0,32; 0,56) | 0,44* (0,32; 0,56) | 0,15* ^{¥€} (0,08; 0,22) | 0,32 (0,23; 0,38) | 0,28 (0,18; 0,38) | 0,17* [¥] (0,07; 0,22) |

Примечание: n – число наблюдений; * – достоверно по сравнению со здоровыми людьми ($p<0,05$); [¥] – достоверно по сравнению с уровнем у пациентов 2А группы ($p<0,05$); [€] – достоверно по сравнению с уровнем у пациентов 2Б группы ($p<0,05$); # – достоверно по сравнению с уровнем при поступлении ($p<0,05$)

Лабораторные критерии ССВР у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками и веществами наркотического действия тяжелой степени

Учитывая то обстоятельство, что некоторые клинические признаки, характеризующие ССВР сходны с симптомами острого отравления нейролептиками 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 нейролептиками 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 так же назначение лекарственных препаратов из группы глюкокортикоидов 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.

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 в последствии 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 ($r=0,76$; $r=0,79$; $r=0,58$; $p<0,05$).

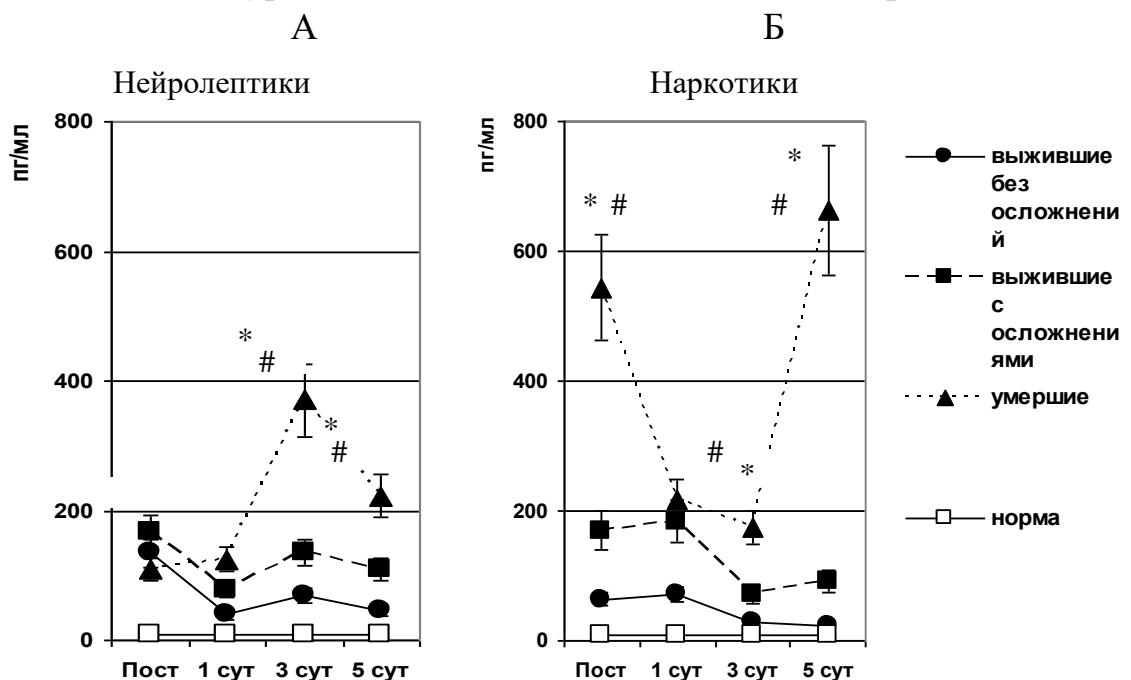


Рисунок 3 – Содержание IL-6 (пг/мл) у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками (А) и наркотиками (Б) тяжелой степени. Примечание –* – достоверно по сравнению с выжившими пациентами без осложнений ($p<0,05$); # – достоверно по сравнению с выжившими пациентами с осложнениями ($p<0,05$)

Ориентировочно, через 24 часа после появления в крови IL-6 и под его воздействием усиливается синтез белков острой фазы воспаления, в том числе С-реактивного белка (Кетлинский С.А. и соавт., 2008; Kishimoto T., 2006). Во всех группах пациентов (1А, 1Б, 1В) с острыми отравлениями нейролептиками отмечалось прогрессивное нарастание исследуемого показателя к третьим суткам с момента поступления с последующим снижением, причем наиболее высокие значения СРБ определены у больных с летальным исходом. У всех больных с острыми отравлениями веществами наркотического действия СРБ так же было повышенено уже при поступлении и через 1 сутки после токсического воздействия. В группе с летальным исходом СРБ продолжал возрастать до 5 суток наблюдения, в то время как у выживших 2А и 2Б групп наблюдалось его снижение. Коэффициент корреляции со шкалой Глазго

составил $r=0,65$ ($p<0,05$). Подобная динамика СРБ в крови, так же как и концентрация IL-6, но отсроченная на 1 сутки, свидетельствовала о различной степени выраженности ССВР в каждой из исследуемых групп пациентов, в особенности, у пациентов с летальным исходом.

У пациентов с острыми отравлениями нейролептиками, у которых впоследствии наступил летальный исход, мы наблюдали 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 выявлена выраженная изогнутость ROC-кривой).

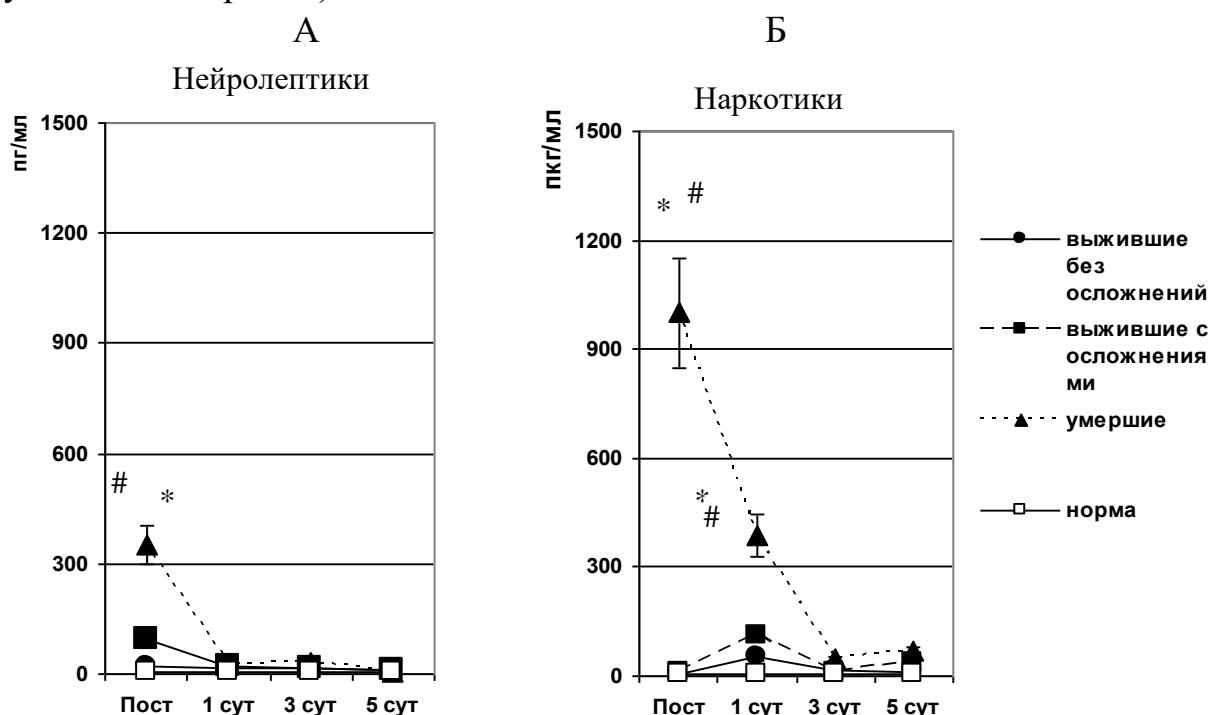


Рисунок 4 – Содержание IL-10 (пг/мл) у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками (А) и наркотиками (Б) тяжелой степени

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. По данным различных авторов, концентрация ПКТ в крови пациентов увеличивается по мере прогрессирования инфекции и полиорганной недостаточности, а уровень ПКТ, превышающий 2 нг/мл, наблюдается у пациентов с инфекционными осложнениями бактериальной природы (Вельков В.В., 2015; Becker K.L. et al., 2010) и тяжелым сепсисом.

Содержание ПКТ в сыворотке крови половины пациентов 1Б и 1В групп возрастало 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.

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 ($r=0,64$; $r=0,59$; $p<0,05$).

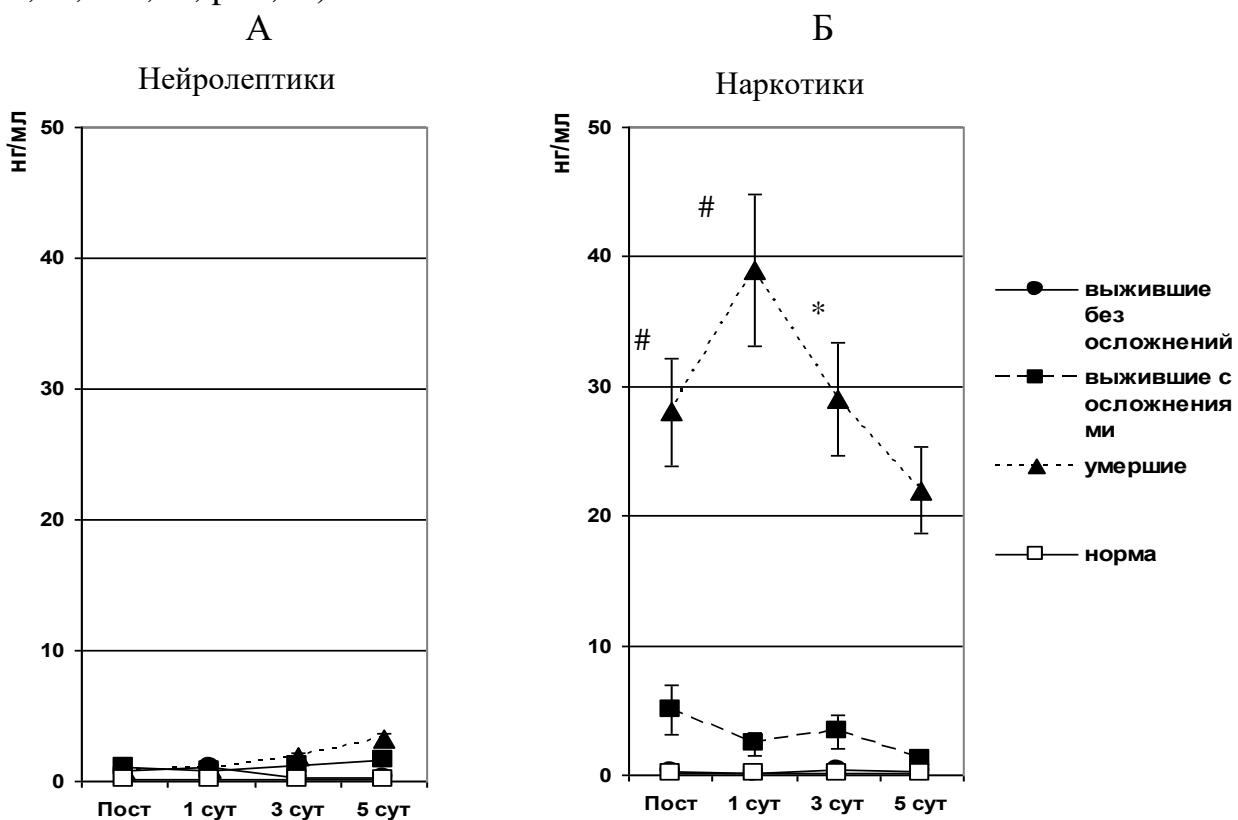


Рисунок 5 – Содержание проакальцитонина (нг/мл) у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками (А) и наркотиками (Б) тяжелой степени
Примечание – * – достоверно по сравнению с выжившими пациентами без осложнений ($p<0,05$); # – достоверно по сравнению с выжившими пациентами с осложнениями ($p<0,05$)

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.

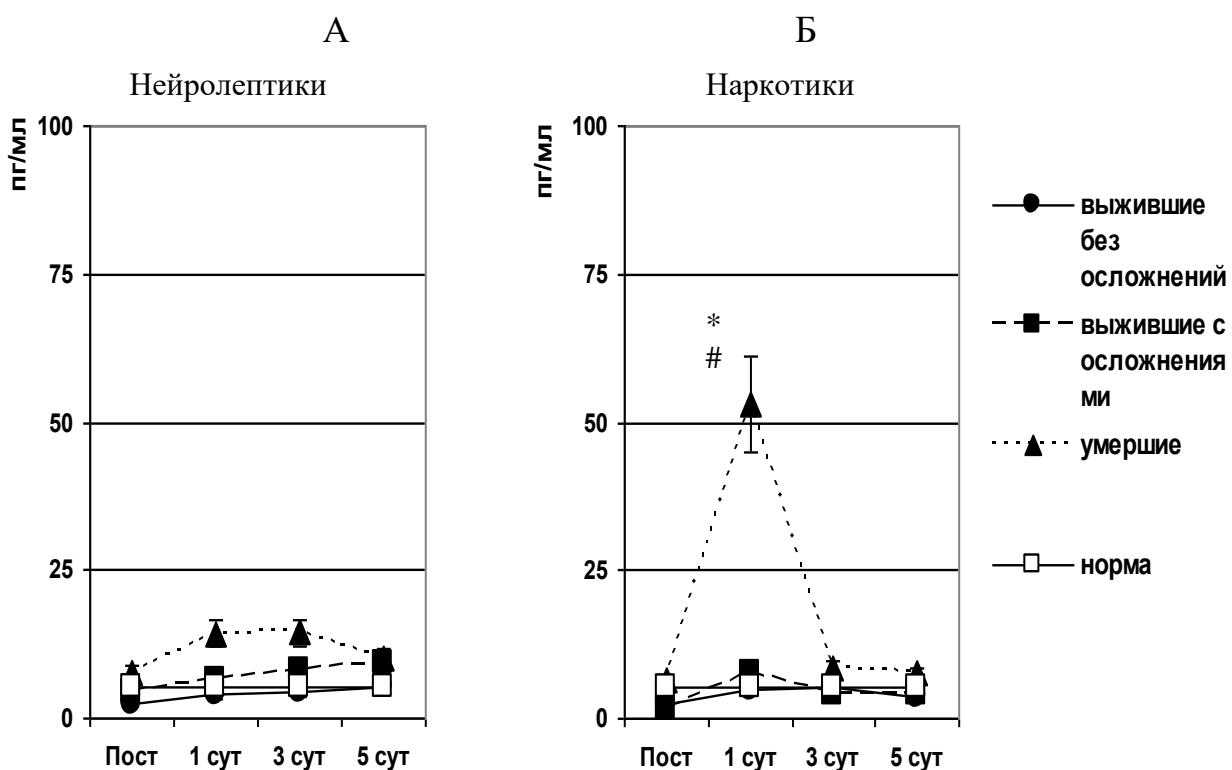


Рисунок 6 – Содержание IL-8 (пг/мл) у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками (А) и наркотиками (Б) тяжелой степени

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

Ещё одним подтверждением активности воспаления, ассоциированного с бактериальной инфекцией, явилось увеличение хемилюминесценции крови как показателя продукции фагоцитами активных форм кислорода и активации бактерицидности лейкоцитов. У больных с острыми отравлениями веществами наркотического действия уровень хемилюминесценции крови находился в диапазоне нормальных значений, что может свидетельствовать об отсутствии

активации кислородозависимой бактерицидности лейкоцитов крови даже у пациентов с очагами бактериальной инфекции.

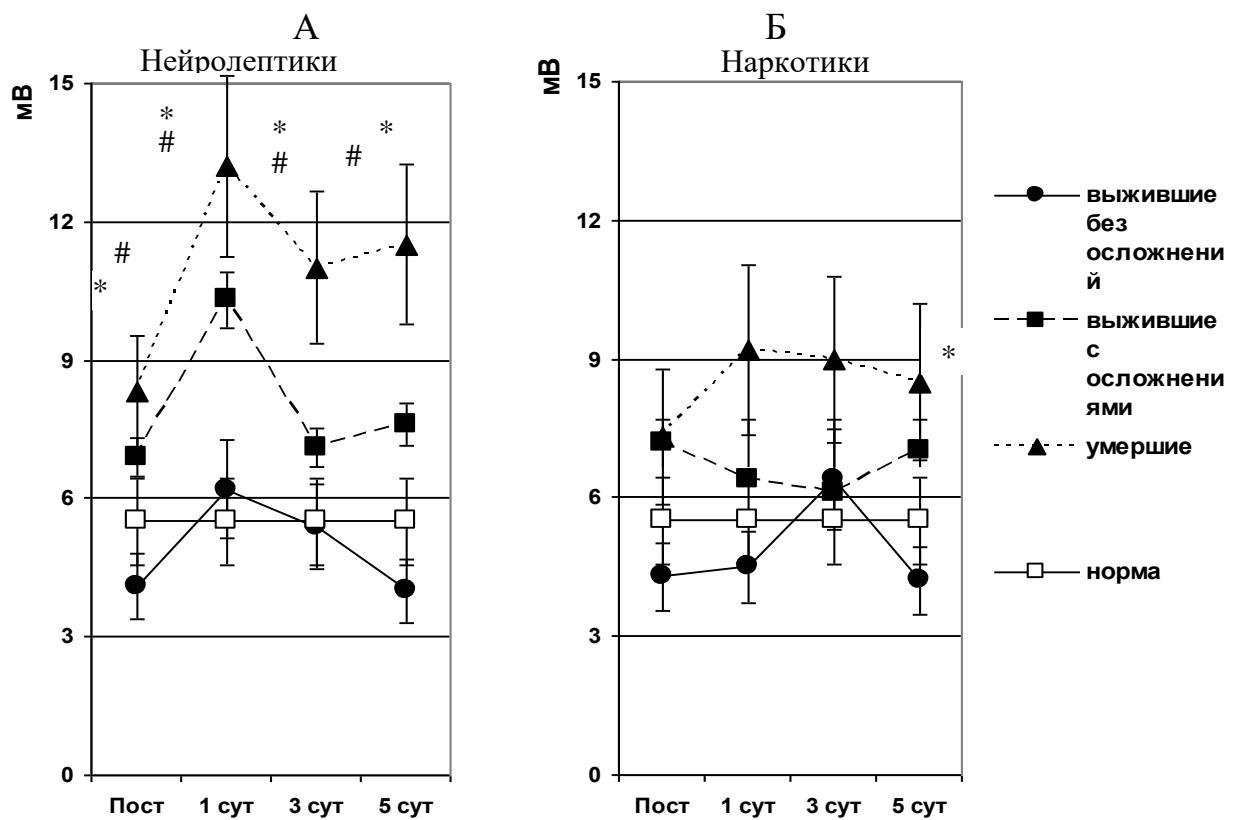


Рисунок 7 – Уровень хемилюминесценции (мВ) крови у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками (А) и наркотиками (Б) тяжелой степени
Примечание – * – достоверно по сравнению с выжившими пациентами без осложнений ($p<0,05$); # – достоверно по сравнению с выжившими пациентами с осложнениями ($p<0,05$)

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.

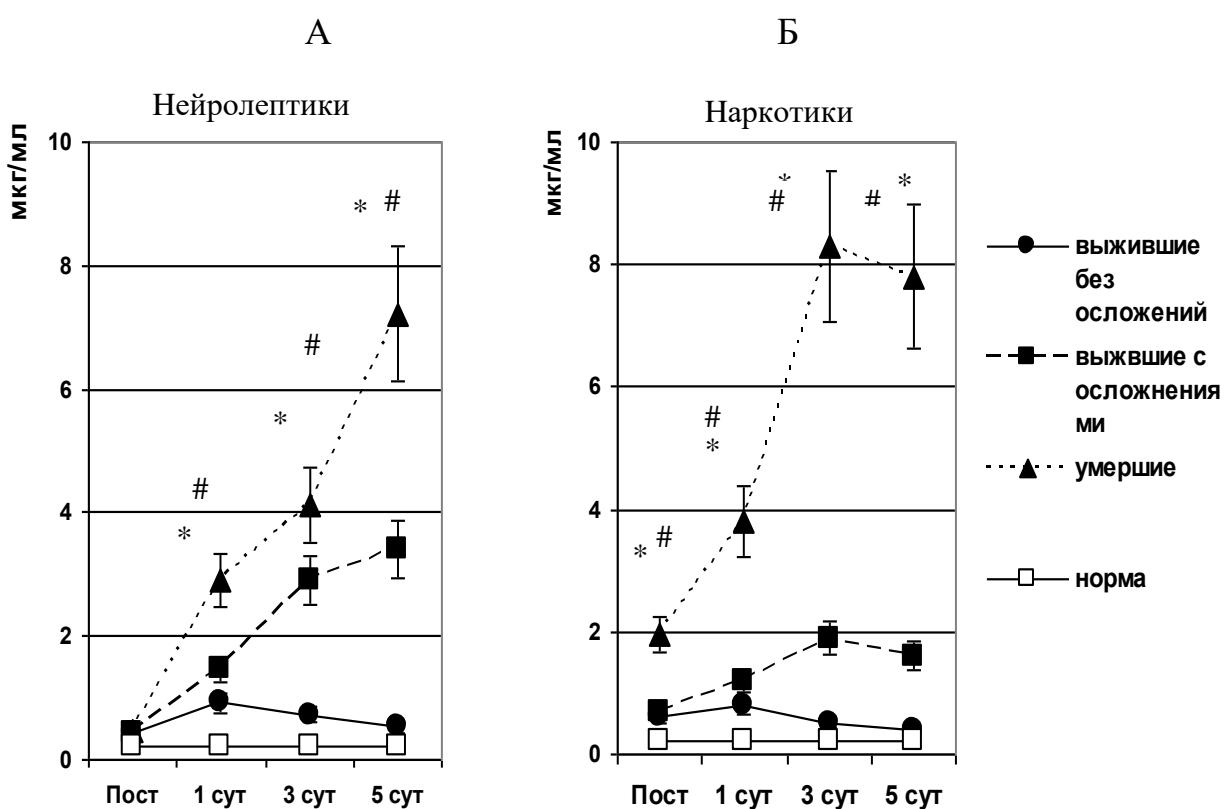


Рисунок 8 – Содержание Д-димера (мкг/мл) у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками (А) и наркотиками (Б) тяжелой степени
Примечание – * – достоверно по сравнению с выжившими пациентами без осложнений ($p<0,05$); # – достоверно по сравнению с выжившими пациентами с осложнениями ($p<0,05$)

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 суткам 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) |

Прогнозирование развития пневмоний и исхода острых отравлений нейролептиками и веществами наркотического действия тяжелой степени на основе оценки уровня системного воспаления

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 так же 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.

С целью прогнозирования инфекционных осложнений у больных с острыми отравлениями веществами наркотического действия тяжелой степени нами разработана балльная оценка, основанная на значениях концентраций IL-6, IL-8 и ПКТ, где общая сумма баллов от 4 и выше указывает на возможность развития сепсиса.

Влияние синтетического ингибитора протеолиза ПАМБК на течение острых отравлений нейролептиками тяжелой степени

С целью предупреждения прогрессирования ССВР и развития пневмоний у пациентов с острыми отравлениями веществами нейротропного действия мы включили в комплекс лечебных мероприятий антипротеолитический препарат на основе ПАМБК, который вводили после гемосорбции внутривенно струйно в дозе от 50 до 250 мг в течение пяти суток с интервалом 3 – 4 часа в сочетании с подкожным введением гепарина в дозе 2500 ЕД 4 раза в сутки. При внутривенном введении максимальная концентрация препарата в крови достигается сразу после введения и сохраняется до 3 часов с последующим снижением к 4-му часу. Поэтому временной интервал между введениями этого препарата не должен превышать 4 часов.

ПАМБК препятствует образованию плазмина в результате блокады активного центра активатора плазминоген и тем самым способствует торможению процесса протеолиза. Являясь высокоаффинным лигандом и аналогом лизина, ПАМБК за счет конкурентного заполнения лизин-центр-связывающих участков (кринглов) «тяжелой» А-цепи плазмина, благодаря которым осуществляется взаимодействие плазминогена с фибрином,

внеклеточным матриксом, подавляет протеолитический процесс, что способствует повышению эффективности терапии эндогенной интоксикации. ПАМБК препятствует преобразованию кининогенов в калидин, брадикинин, энтеротоксин, что позволяет воздействовать на экссудативную фазу воспаления (Dejouvelcel T. et al., 2010). ПАМБК улучшает реологические свойства крови, оказывает благоприятное влияние на микроциркуляцию в поврежденных тканях, предупреждая развитие гипоксии.

Промышленное производство ПАМБК налажено в Российской Федерации, отличается своей простотой и невысокой стоимостью. Стоимость ПАМБК по сравнению с эквивалентными (аналогичными) дозировками применяемого апратинина в сто раз ниже, что свидетельствует об ощутимом экономическом эффекте.

Сочетанное введение гепарина усиливает детоксицирующий и противовоспалительный эффект ПАМБК.

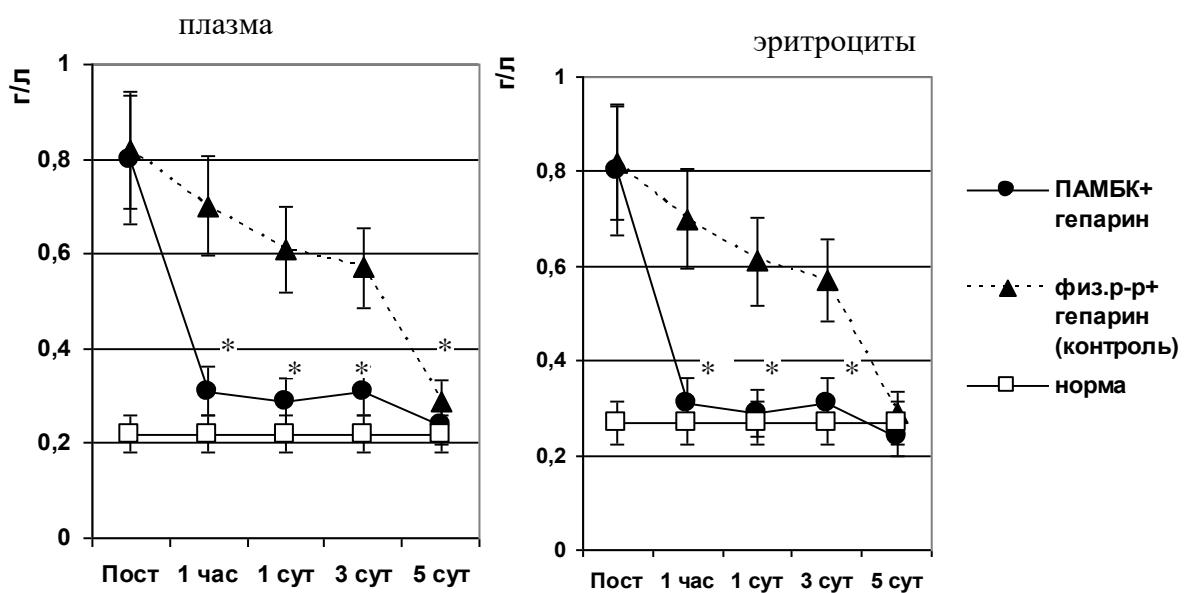


Рисунок 9 – Влияние ПАМБК в сочетании с гепарином на содержание олигопептидов (г/л) в венозной крови у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени в динамике
Примечание – * – достоверно по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$)

Рисунок 9 демонстрирует, что включение в комплекс лечебных мероприятий ПАМБК в сочетании с гепарином оказывает выраженный положительный эффект на уровень в крови ОП по сравнению с контрольной

группой. Концентрация ОП в крови коррелирует со степенью активации фибринолиза ($r=0,65$; $p<0,01$).

Рисунок 10 показывает, что данный способ лечения способствует более быстрому восстановлению сознания у пациентов и улучшает клиническое течение острого отравления. Это отражается на сокращении сроков пребывания пациентов в стационаре.

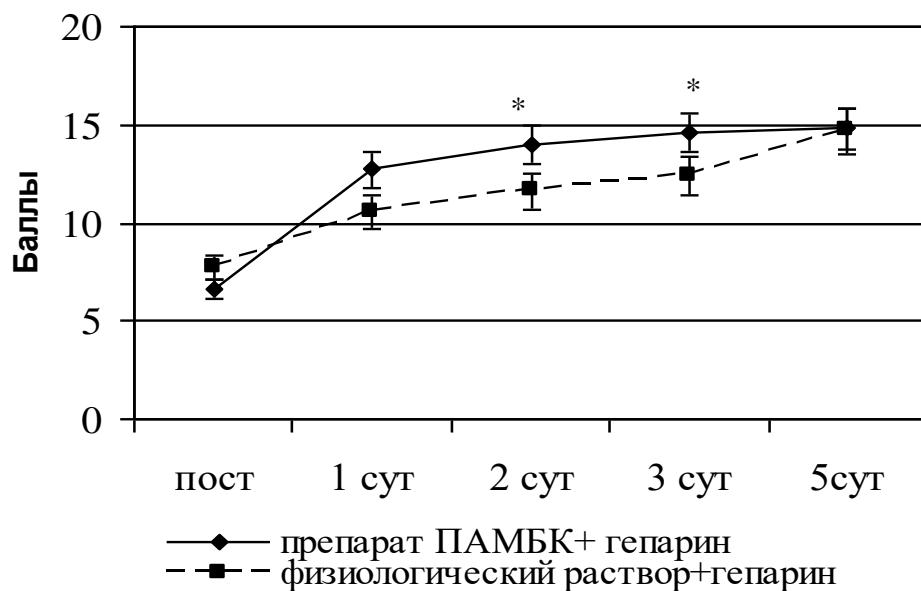


Рисунок 10 – Влияние ПАМБК на динамику восстановления сознания у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками

Примечание – * – достоверно по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из изложенного следует, что при тяжелых острых отравлениях веществами нейротропного действия ССВР 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 обусловливают 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, эйказаноидов, оксида

азота, продукты активации системы гемостаза и комплемента и др.) в тканях организма противовоспалительные механизмы становятся несостоительными 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.

Септический характер синдрома системной воспалительной реакции установлен с помощью микробиологического обследования, ДНК-диагностики и определения дифференциально-диагностических маркёров инфекционного процесса у 23,8% пациентов с острыми отравлениями нейролептиками, у 17,9% пациентов с острыми отравлениями веществами наркотического действия и подтвержден гистологическими исследованиями тканей в разные сроки наблюдения.

Таким образом, можно заключить, что ССВР является важным звеном патогенеза острых отравлений нейротропными средствами тяжелой степени, влияющий на течение и исход интоксикаций. Модифицируя выраженность проявлений этой реакции, препараты на основе ПАМБК являются перспективными средствами патогенетической терапии острых отравлений нейролептиками тяжелой степени.

Практическое применение полученных результатов данного диссертационного исследования в клинической токсикологии даст возможность улучшить прогнозирование и диагностику инфекционных осложнений, развивающихся после острых отравлений нейролептиками и веществами наркотического действия тяжелой степени, среди которых первое место по частоте встречаемости занимают пневмонии.

На основании проведенных собственных исследований и данных литературы механизмы развития ССВР при острых отравлениях веществами нейротропного действия и его роль в развитии инфекционных осложнений можно представить в виде схемы (рис.11), которая показывает, что синдром системной воспалительной реакции формируется под действием специфических факторов, связанных с особенностью токсического действия изучаемых ксенобиотиков, и неспецифических, отражающих общую адаптационную реакцию организма на внешние повреждающие факторы.

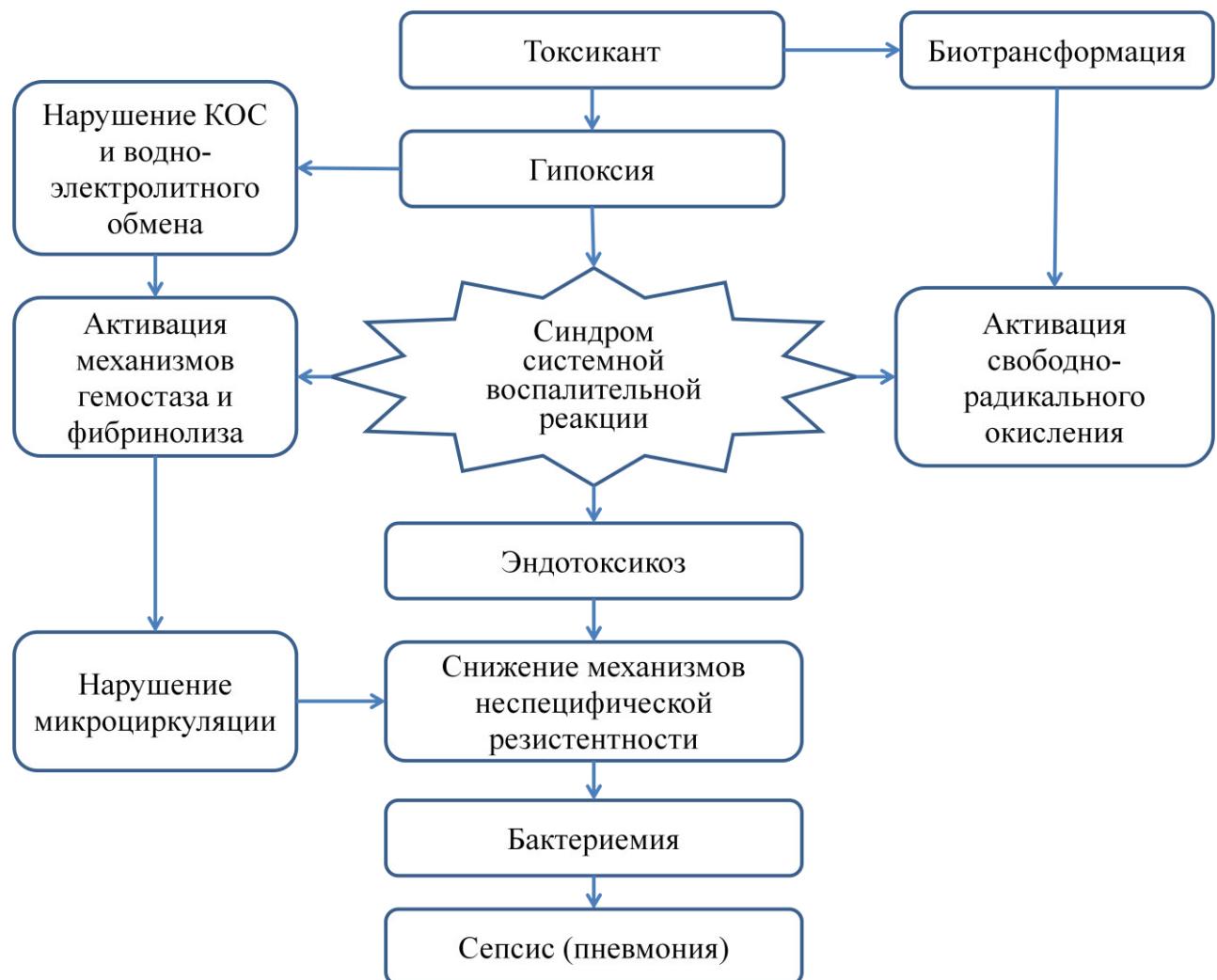


Рисунок 11 – Схема развития синдрома системной воспалительной реакции и инфекционных осложнений при острых отравлениях веществами нейротропного действия тяжелой степени.

Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.
Полученные в результате исследований сведения о специфических и неспецифических механизмах развития ССВР, его роли в патогенезе острых отравлений веществами нейротропного действия тяжелой степени и осложняющих их течение инфекционных осложнений, могут служить основой для разработки новых и совершенствования имеющихся методов лечения.

ВЫВОДЫ

1. У всех пациентов с острыми отравлениями нейролептиками и веществами наркотического действия опийной природы тяжелой степени при поступлении в стационар наблюдаются признаки развития синдрома системной воспалительной реакции. При этом клинические симптомы синдрома системной воспалительной реакции (изменение температуры тела, увеличение частоты сердечных сокращений, частоты дыхания) являются неспецифическими и имеют диагностическое значение только в сочетании с лабораторными показателями.

2. При острых отравлениях нейролептиками и веществами наркотического действия тяжелой степени с первых суток после поступления в стационар отмечается существенное повышение в плазме крови маркеров системной воспалительной реакции: интерлейкина-6, интерлейкина-10, прокальцитонина. У пациентов с неосложненными острыми отравлениями нейролептиками увеличено по сравнению с нормой содержание в крови интерлейкина-6, интерлейкина-10, прокальцитонина соответственно в 26,8; в 4,6; в 8 раз. При острых отравлениях веществами наркотического действия содержание в крови интерлейкина-6, интерлейкина-10, прокальцитонина увеличено соответственно в 12,8; в 0,8; в 1,5 раза. При осложненном течении интоксикации увеличение указанных показателей происходит в диапазоне от 2 до 34 раз.

3. Установлено, что у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками и веществами наркотического действия тяжелой степени имеется прямая корреляционная зависимость между степенью выраженности гипоксии (повышением уровня лактата) и содержанием в крови маркеров воспаления: интерлейкина-6, интерлейкина-10, прокальцитонина; содержанием фибриногена и Д-димера.

4. При острых отравлениях нейролептиками и веществами наркотического действия тяжелой степени повышение в крови уровня показателей синдрома системной воспалительной реакции сопровождается нарушениями в системе гемостаза в виде развития гиперкоагуляции и коррелирует с изменениями показателей эндотоксемии: концентрацией олигопептидов на мемbrane эритроцитов, в плазме крови и в моче.

5. Прогностическими показателями риска развития инфекционных осложнений в виде госпитальных пневмоний, определяемыми в первые сутки после острого отравления нейролептиками тяжелой степени, являются концентрации в крови: интерлейкина-6 от 84 пг/мл и выше и Д-димера от 1,31 мкг/мл и выше; после острого отравления веществами наркотического действия тяжелой степени – концентрации интерлейкина-10 с пороговым

значением концентрации 150 пг/мл, прокальцитонина с пороговым значением 5,3 нг/мл и Д-димера с пороговым значением 1,53 мкг/мл.

6. Алгоритм ранней диагностики развития инфекционных осложнений (госпитальных пневмоний) при острых отравлениях нейролептиками и веществами наркотического действия тяжелой степени включает наряду со стандартными клиническими и лабораторными исследованиями в первые сутки после поступления пациентов в стационар определение содержания в крови интерлейкина-6, интерлейкина-10, фибриногена, Д-димера, прокальцитонина.

7. Прогностическими критериями риска летального исхода у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками тяжелой степени следует считать: отрицательные значения коагулографического индекса летального исхода, определяемые при поступлении пациентов в стационар, концентрацию в крови интерлейкина-6 от 154 пг/мл и выше, концентрацию Д-димера от 2,53 мкг/мл и выше; при острых отравлениях веществами наркотического действия тяжелой степени – концентрацию интерлейкина-10 от 171 нг/мл и выше, концентрацию интерлейкина-6 от 137,5 нг/мл и выше, концентрацию прокальцитонина от 27,5 нг/мл и выше, концентрацию Д-димера от 3,16 мкг/мл и выше.

8. Фармакологический препарат пара-аминометилбензойная кислота в составе комплексной детоксикационной терапии при острых отравлениях веществами нейротропного действия (нейролептиками) тяжелой степени, подавляя гиперпротеолиз, обусловленный системным воспалением, существенно снижает по сравнению с базисной терапией содержание в крови концентрации олигопептидов, веществ низкой и средней молекулярной массы, тяжесть эндогенной интоксикации. При этом частота развития инфекционных осложнений в виде госпитальных пневмоний бактериальной природы уменьшается на 19,4%, летальность снижается на 20%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки тяжести синдрома системной воспалительной реакции и эффективности его лечения при острых отравлениях нейролептиками и веществами наркотического действия тяжелой степени следует проводить в динамике исследования содержания в крови IL-6, IL-10, Д-димера и прокальцитонина.

2. Для прогнозирования развития пневмоний у пациентов с тяжелыми острыми отравлениями нейролептиками и веществами наркотического действия в первые сутки пребывания их в стационаре рекомендуется определять содержание в крови ПКТ, IL-6 и Д-димера. При острых

отравлениях веществами наркотического действия опийной природы критериями риска развития пневмоний являются уровни в крови: ПКТ от 5 нг/мл и более, IL-6 от 150 пг/мл и более, IL-8 от 50 пг/мл, а при острых отравлениях нейролептиками – концентрации в крови пациентов IL-6 от 84 пг/мл и выше и Д-димера в концентрации от 1,31 мкг/мл и выше

3. С целью прогнозирования сепсиса у пациентов с острыми отравлениями веществами наркотического действия можно использовать балльную оценку, основанную на значениях концентраций IL-6, IL-8 и ПКТ, которая представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Балльная оценка прогнозирования сепсиса на основе содержания в крови IL-6, IL-8, прокальцитонина у пациентов с острыми отравлениями веществами наркотического действия

| Показатели | Баллы | | | |
|--------------|-----------|----------|-----------|-----------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| IL-6 (пг/мл) | менее 50 | 50 – 100 | 100 – 300 | Более 300 |
| IL-8 (пг/мл) | менее 8 | 9 – 50 | 50 – 150 | Более 150 |
| ПКТ (нг/мл) | менее 0,5 | 0,5 – 2 | 2 – 5 | Более 5 |

Общая сумма баллов от 4 и выше указывает на возможность развития сепсиса.

4. Для прогнозирования раннего летального исхода при острых тяжелых отравлениях веществами нейротропного действия можно использовать разработанный нами показатель КИЛИ, который определяют по формуле:

$$\text{КИЛИ} = T_{2a} - T_{2b} - 500 \cdot (T_{1a} / T_{2a}) + 270,$$

T_{1a} – время активации свертывания артериальной крови, (с);

T_{2a} и T_{2b} – время образования сгустка артериальной и венозной крови, (с);

500 и 270 – эмпирические коэффициенты.

Этот индекс рассчитывается на основании указанных выше параметров свертывания крови, исследованных в течение 24 часов от момента госпитализации пациентов.

5. С целью повышения эффективности лечения пациентов с острыми тяжелыми отравлениями веществами нейротропного действия в комплекс лечебных мероприятий следует включать синтетический ингибитор протеолиза ПАМБК. Препарат следует вводить после окончания методов детоксикации в дозе 100 мг внутривенно струйно в течение 5 суток с интервалом 3 – 4 часа, в сочетании с подкожным введением гепарина в дозе не менее 2500 ЕД 4 раза в сутки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Системный воспалительный ответ как основа патогенеза тяжелых острых отравлений нейротропными веществами / В.В.Шилов, В.И.Саноцкий, В.А.Лукин, Е.В.Давыдова, М.В.Климина, А.Н.Петров // Материалы международного симпозиума «Здоровье и химическая безопасность на пороге XXI века». – СПб.: Издательство СПб МАПО. – 2000. – С. 50 – 51.
2. Изменение параметров электроагулограммы как метод диагностики и прогнозирования тяжелых осложнений, вызванных острыми отравлениями / В.И.Саноцкий, Ю.Л.Кацадзе, М.В.Климина, В.А.Лукин // VI Национальная конференция «Атеротромбоз и артериальная гипертензия» / Под ред. проф. И.Н.Бокарева, 21-23 марта 2001. Тромбоз, гемостаз и реология. – 2001. – № 1 (5). – С. 121 – 122.
3. Пат. № 2199119 Российской Федерации: МПК7 G01N33/49, G01N33/86/ Способ раннего прогнозирования исхода критических состояний, вызванных острыми отравлениями, по данным электроагулографии / В.И.Саноцкий, В.А.Лукин, А.Н.Петров; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии ФМБА» России. – № 20001220000; заявл.17.08.00; опубл. 20.02.03; Бюлл. № 5, ч.3. – С. 499 – 500.
4. Активация коагуляции и фибринолиза у больных с острыми отравлениями нейротропными ядами / В.В.Шилов, В.И.Саноцкий, В.А.Лукин, Л.П.Пивоварова // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2008. – № 1. – С. 188 – 190.
5. Лукин, В.А. Клинико-лабораторные признаки синдрома системной воспалительной реакции у больных с острыми отравлениями нейротропными ядами / В.А.Лукин, В.В. Шилов, В.И.Саноцкий // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – СПб.: ВМедА. – 2008. – № 3. Приложение 1. – С. 172.
6. Шилов, В.В. Организация работы специализированных бригад скорой медицинской помощи при острых отравлениях в Санкт – Петербурге / В.В.Шилов, А.Е.Сосюкин, В.А.Лукин // Скорая медицинская помощь. – 2008. – № 3. – Т. 9. – С. 11 – 13.
7. Особенности клинического течения острых отравлений оксибутиратом натрия / В.В.Шилов, С.А.Васильев, В.А.Лукин, А.Ю.Андианов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2008. – № 1. – С. 193 – 195.
8. Экспресс-диагностика системного воспалительного ответа у пациентов с острым отравлением наркотическими веществами опийной группы /

- В.В.Шилов, Л.П.Пивоварова, В.А.Лукин, И.В.Осипова, О.Б.Арискина, М.Е.Малышев // Нейроиммунопатология: Материалы Шестой Российской конференции. – Москва. – Патогенез. – 2010. – Т.8, №1. – С.64 – 65.
9. **Влияние смешанной гипоксии на развитие синдрома системного воспалительного ответа при сочетанной травме и острый отравлениях / С.Ф. Багненко, В.В.Шилов, Л.П.Пивоварова, В.А.Лукин, М.Е. Малышев, И.В. Осипова, О.Б. Арискина // Скорая медицинская помощь. – 2012. – № 3. – С. 51 – 56.**
 10. Критерии развития тяжелого сепсиса при острых отравлениях азалептином / Л.П. Пивоварова, М.Е.Малышев, В.А.Лукин, И.В.Осипова, О.Б.Арискина // Материалы VII Конференции по нейроиммунопатологии (с международным участием). – Москва. – Патогенез. – 2012. – Т.10, №3. – С. 62 – 63.
 11. **Пат. № 2524647 Российская Федерация: МПК A61K 31/245, A61P 7/04. Способ лечения синдрома эндогенной интоксикации, обусловленного гиперпротеолизом [Электронный ресурс] / В.В.Шилов, В.Ю.Ковтун, В.И.Саноцкий, В.А.Лукин; заявитель и патентообладатель Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе». – 2012156689/15, заявл. 25.12.2012; опубл. 27.07.2014, Бюлл.№21.– Режим доступа:<http://www1.fips.ru/Archive/PAT/2014FULL/2014.07.27/D OC/RUNWC1/000/000/002/524/647/DOCUMENT.PDF>.**
 12. Диагностика и прогнозирование тяжелого сепсиса у пациентов с острыми отравлениями опиатами / В.В.Шилов, В.А.Лукин, Л.П.Пивоварова, М.Е.Малышев, И.В.Осипова, О.Б.Арискина, Л.Н.Попенко // Вопросы наркологии. – 2012. – № 6. – С. 28 – 34.
 13. Состояние противоинфекционной резистентности у больных с острыми отравлениями нейротропными веществами тяжелой степени / С.Ф.Багненко, В.В.Шилов, Л.П.Пивоварова, В.А.Лукин, Е.Малышев, И.В.Осипова, О.Б.Арискина // Токсикологический вестник. – 2013. – № 4. – С. 4 – 7.
 14. Взаимосвязь активации фибринолиза и развития синдрома системного воспалительного ответа у больных с острыми отравлениями нейролептиками / В.В.Шилов, Л.П.Пивоварова, В.А.Лукин, В.И.Саноцкий, М.Е.Малышев // Скорая медицинская помощь. – 2013. – № 1. – С. 64 – 68.
 15. Лабораторные признаки синдрома системной воспалительной реакции и тяжелого сепсиса у пациентов с острыми отравлениями веществами наркотического действия / В.В.Шилов, Л.П.Пивоварова, В.А.Лукин,

- М.Е.Малышев // 2-й съезд врачей неотложной медицины: Материалы съезда. – М.: НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, 2013. – С. 122.
16. Применение препарата на основе аминометилбензойной кислоты у больных с тяжелыми острыми отравлениями нейролептиками, сопровождающимися гиперпротеолизом / В.В.Шилов, Л.П.Пивоварова, В.Ю.Ковтун, В.А.Лукин, В.И.Саноцкий, М.Е.Малышев // Профилактическая и клиническая медицина. – 2013. – №1 (46). – С. 52 – 56.
17. Развитие системного воспаления и тяжелого сепсиса у больных с острыми отравлениями нейротропными веществами тяжелой степени / В.А.Лукин, М.Е.Малышев, В.В.Шилов, Л.П.Пивоварова // IV съезд токсикологов России, 6 – 8 ноября 2013 г. Сборник трудов. – М.: Изд-во Capital Press, 2013. – С. 294 – 296.
18. Прогнозирование развития тяжелого сепсиса и исхода острых отравлений веществами наркотического действия / В.В.Шилов, В.А.Лукин, Л.П.Пивоварова, М.Е.Малышев // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 115-летию скорой медицинской помощи в России. – «Скорая медицинская помощь – 2014»– СПб., 2014. – С. 175 – 176.
19. Взаимосвязь развития системного воспаления, эндотоксикоза, активации коагуляции и фибринолиза у больных с острыми отравлениями нейролептиками / В.В.Шилов, В.И.Саноцкий, Л.П.Пивоварова, В.А.Лукин, М.Е.Малышев // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова. – 2014. – Т.6, № 1. – С. 35 – 42.
20. Прогнозирование развития тяжелого сепсиса и исхода острых отравлений нейролептиками / В.В.Шилов, Л.П.Пивоварова, В.А.Лукин, М.Е.Малышев // «Вестник Российской Военно-медицинской академии» XI Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении»: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – 2014. – С. 413.
21. Прогностическое значение содержания интерлейкина-10 и прокальцитонина для развития сепсиса и тяжелого сепсиса у пациентов с острыми отравлениями веществами наркотического действия / В.В.Шилов, Л.П.Пивоварова, В.А.Лукин, М.Е.Малышев // Профилактическая и клиническая медицина. – 2014. – №4 (49). – С. 29 – 32.
22. Критерии развития тяжелого сепсиса при острых отравлениях нейролептиками и наркотиками / Л.П.Пивоварова, В.А.Лукин,

- М.Е.Малышев, И.В.Осипова, О.Б.Арискина // Патогенез. – 2014. – Т.12, № 3. – С. 61 -62.**
23. Содержание IL-6, IL-10 и С-реактивного белка при остром отравлении наркотиками тяжелой степени / Л.П.Пивоварова, М.Е.Малышев, В.А.Лукин, О.Б.Арискина, И.В.Осипова, Т.Г.Хабирова // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т.13, № 1. – С. 116.
24. Анализ причины смертности соматогенной фазы острых отравлениях веществами наркотического действия / В.В.Шилов, Л.П.Пивоварова, В.А.Лукин, М.Е.Малышев // Скорая медицинская помощь. – 2014. – № 3. – С. 59 – 62.
25. Пат. № 2549455 Российская Федерация: МПК G01N 33/48, G01N 33/68. Способ прогнозирования тяжелого сепсиса у больных с острыми отравлениями веществами наркотического действия [Электронный ресурс] / В.В.Шилов, В.А.Лукин, Л.П.Пивоварова, М.Е.Малышев, О.Б.Арискина, И.В.Осипова; заявитель и патентообладатель Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе». – 2013127907/15, заявл. 18.06.2013; опубл. 27.04.2015, Бюлл.№12. – Режим доступа:http://www1.fips.ru/Archive/PAT/2015FULL/2015.04.27/Index_ru.htm.
26. Клиническое наблюдение пациента – наркокурьера с острым отравлением героином / В.В.Шилов, В.А.Лукин, В.Е.Савелло, А.М.Антонова, Л.П.Пивоварова, И.В.Осипова, А.В.Рикова, С.С.Гайдук // Токсикологический вестник. – 2016. – № 1. – С. 31 – 35.
27. Прогностическое значение содержания интерлейкина-6 и Д-димера для развития инфекционных осложнений у больных с острыми отравлениями нейролептиками / В.В.Шилов, В.А.Лукин, Л.П.Пивоварова, М.Е.Малышев // Профилактическая и клиническая медицина. – 2016. – №1 (58). – С. 71 – 76.
28. Шилов В.В. Фармакологическая коррекция эффективности плазмафереза с помощью инфузионного антигипоксанта цитофлавина при острых отравлениях азалептином / В.В.Шилов, В.А.Лукин, А.Ю.Андианов // Токсикологический вестник. –2016. –№ 3. – С.28 – 32.
29. Показатели системной воспалительной реакции в ранней диагностике инфекционных осложнений при острых отравлениях веществами наркотического действия / В.В.Шилов, В.А.Лукин, Л.П.Пивоварова, М.Е.Малышев // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы наркологической токсикологии: от токсикологической реанимации до наркологической реабилитации» [Электронное издание] – СПб – 2016. – С. 102.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|-------------------------------|--|
| АлТ | – аланинаминотрансфераза |
| АсТ | – аспартатаминотрансфераза |
| ДВС | – диссеминированное внутрисосудистое свертывание |
| КИЛИ | – коагулографический индекс летального исхода |
| КОЕ | – колониеобразующие единицы |
| ОП | – олигопептиды |
| ПАМБК | – пара-аминометилбензойная кислота |
| ПКТ | – прокальцитонин |
| ПОЛ | – перекисное окисление липидов |
| ПОН | – полиорганная недостаточность |
| ПТИ | – протромбиновый индекс |
| с | – секунда |
| СРБ | – С-реактивный белок |
| СВ | – системное воспаление |
| СВР/СВО | – системная воспалительная реакция/системный воспалительный ответ |
| ССВР/ССВО | – синдром системной воспалительной реакции/синдром системного воспалительного ответа |
| у.е. | – условные единицы |
| P _a O ₂ | – парциальное давление кислорода в артериальной крови |
| ACCP | – American College of Chest Physicians – Американский колледж торакальных врачей |
| AUC | – Area Under Curve – площадь под отрезком кривой (на графике) |
| IL | – interleukin, интерлейкин |
| ROC | – кривые – Receiver Operating Characteristic, операционная характеристика приёмника |
| SIRS | – Systemic Inflammatory Response Syndrome – синдром системной воспалительной реакции |
| SCCM | – Society of Critical Care Medicine – общество специалистов критической медицины |
| SOFA | – Sepsis- related Organ Failure Assessment score – шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом |
| TNF α | – Tumor Necrosis Factor–фактор некроза опухолей альфа |