

## КРИТЕРИИ РИСКА ПНЕВМОНИЙ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ ПСИХОТРОПНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

К. К. Ильяшенко, С. Ю. Евграфов, И. В. Шипилов,  
Т. В. Ермохина, М. В. Белова, Г. Н. Суходолова

НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва

### Criteria for a Risk of Pneumonias in Acute Poisoning by Psychotropic Agents

К. К. Ilyashenko, S. Yu. Yevgrafov, I. V. Shipilov,  
T. V. Yermokhina, M. V. Belova, G. N. Sukhodolova

N. V. Sklifosofsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

С целью поиска информативных клинико-лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать риск развития воспалительных процессов в легких, как осложнений при острых отравлениях психотропными препаратами было обследовано 120 больных с не осложненным и 160 — с осложненным пневмонией течением заболевания. Показано, что возникновению воспалительных процессов в легких при указанной патологии способствуют длительная экспозиция токсиканта в крови больных, глубина и продолжительность расстройств сознания и дыхания, требующая проведения ИВЛ. Лабораторными критериями риска этого осложнения можно считать наблюдаемые в первые трое суток: повышенное более чем в 2 раза относительно нормы содержание в крови лейкоцитов в сочетании со сниженным в 2 и более раз количеством лимфоцитов, в частности доли В-лимфоцитов, на фоне увеличенного в 2 раза по сравнению с нормой иНСТ-теста на 3-и сутки исследования, а также низкие значения IgM и IgG на всех этапах исследования. Наряду с этим отмечался прогрессирующий рост МДА, высокие концентрации гистамина, фибриногена и АЭ на всех этапах исследования, увеличение к 3-м суткам АТ по сравнению с нормой более чем в 1,6 раза. *Ключевые слова:* пневмония, острые отравления, психотропные препараты, диагностические критерии.

To search for informative clinical and laboratory parameters predicting a risk of pulmonary inflammatory processes as complications in acute poisoning by psychotropic drugs, the authors examined 120 and 160 patients with pneumonia-uncomplicated and -complicated disease, respectively. The occurrence of pulmonary inflammatory processes in the above pathology was shown to be favored by long-term blood intoxication, severity and duration of consciousness and respiration disorders that required that artificial ventilation be made. The laboratory criteria for a risk of this complication might be considered those observed within the first 3 days: blood leukocytes were more than twice greater than the normal values in combination with a 2-fold or more decrease in lymphocytes, including B-lymphocytes, iNST-test values being twice increased as compared with the normal values on day 3 of the study, as well as low IgM and IgG values at all its stages. Along with this, there was a progressive rise in MDA, high concentrations of histamine, fibrinogen, and AE at all stages of the study, with AT levels being 1.6 elevated as compared with the normal values. *Key words:* pneumonia, acute poisoning, psychotropic agents, diagnostic criteria.

Острые отравления психотропными препаратами являются самой распространенной патологией среди заболеваний химической этиологии [1]. Одной из ведущих причин летальности при них, достигающей 30–45% [2, 3], являются пневмонии, частота которых при тяжелых интоксикациях составляет 42% [4].

Пневмонии, осложняющие течение острых отравлений психотропными препаратами, развиваются у больных с высокими исходными концентрациями токсикантов в крови, вызывающими тяжелые клинические проявления отравления и нарушения гомеостаза уже в первые часы заболевания [5]. Имеются публикации о нарушениях иммунитета [6], гемореологии [7], перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови [8, 9].

Трудности ранней клинической и рентгенологической диагностики воспалительных процессов в легких у больных с острыми отравлениями психотропными пре-

паратами диктуют необходимость поиска наиболее информативных показателей, позволяющих как можно раньше прогнозировать риск развития воспалительных процессов в легких.

### Материалы и методы

Материалом исследования послужили 280 больных с острыми отравлениями психотропными препаратами, которые находились на лечении в отделении токсикологии в 2002–2006 гг. Причиной отравления, что было подтверждено токсикологическими исследованиями, являлись производные бензодиазепинов, амитриптилин, лепонекс, финлепсин, а также их смеси, состоящие из 2–3-х препаратов. У 120 пациентов (I группа) течение заболевания было благоприятным, в 160 случаях (II группа) через 2,5±0,3 дня после госпитализации развилась пневмония. Больные исследуемой и контрольной групп были сопоставимы по полу, возрасту. Антибактериальную терапию пациентам обеих групп для профилактики пневмонии проводили гентамицином и препаратами цефалоспоринового

Таблица 1

## Клинические критерии риска развития пневмоний при острых отравлениях психотропными препаратами

Клинические критерии	Значение показателей по группам		p
	без пневмонии (n=120)	с пневмонией (n=160)	
Экспозиция (ч)	5,4±0,5	12,2±1,2	<0,001
Уровень нарушения сознания по шкале Глазго (баллы)	7,5±0,3	6,1±0,2	<0,001
Длительность поверхностной комы (ч)	8,6±0,9	13,4±2,1	<0,05
Длительность глубокой комы (ч)	8,9±1,3	24,0±3,6	<0,001
Длительность интубации (ч)	13,1±1,5	32,5±5,7	<0,001
Длительность ИВЛ (ч)	13,7±2,2	42,0±6,6	<0,001

Таблица 2

## Динамика лабораторных показателей у больных с не осложненным течением заболевания (n=18)

Показатель	Норма	Значение показателей на этапах исследования		
		исходное значение	1-е сутки	3-и сутки
Лейкоциты, тыс. в мкл.	6,5±3,0	15,2±1,1*	13,2±0,3*	8,5±1,2
Нейтрофилы, %	61,0±5,0	92,5±1,8*	86,1±3,0*	75,9±4,7*
Лимфоциты, %	28,9±9,0	10,9±1,3*	12,7±2,4	19,2±3,5
В-лимф., кл/мкл	192,0±15,0	146,0±19,9	201,1±17,5	168,4±35,3
В-лимфоциты, %	14,0±2,0	9,1±2,6	14,4±1,3	13,1±1,1
НСТ-тест, %	8,6±0,5	33,5±4,1*	31,1±3,6*	27,6±4,8*
иНСТ-тест, %	18,4±1,0	33,0±2,5*	38,8±3,9*	27,6±4,7
Ig M, г/л	1,5±0,1	1,4±0,4	1,3±0,1*	1,5±0,6
Ig G, г/л	12,0±1,2	10,2±1,3	12,1±1,4	10,4±2,1
Вязкость плазмы, сП	1,80±0,02	1,90±0,10	2,10±0,20	1,90±0,20
Агрегация эритроцитов, % опт. пл.	10,0±0,2	17,1±1,3*	20,3±1,8*	11,1±1,2
Агрегация тромбоцитов, % опт. пл.	30,0±2,0	26,6±1,8	33,3±3,6	33,1±1,8
Фибриноген, г/л	3,2±0,3	4,3±0,5	5,1±1,2	4,5±0,3*
МДА, нмоль/мл	1,27±0,07	1,63±0,09	1,71±0,07	1,65±0,08
Гистамин, мкмоль/л	0,09±0,01	0,18±0,04	0,15±0,05	0,11±0,03

**Примечание.** Здесь и в табл. 3: \* —  $p < 0,05$  достоверность различий по сравнению с нормой.

ряда, начиная с момента госпитализации до восстановления самостоятельного дыхания, а в случае развития пневмонии антибиотики назначали с учетом высеянной бактериальной флоры. С целью иммунокоррекции всем больным в комплекс детоксикационных мероприятий включали ультрафиолетовую гемотерапию. В сравнительном аспекте оценивали клинические и лабораторные показатели.

Исследовали в крови при поступлении больных в стационар, на 1-е и 3-и сутки: содержание фибриногена [10], вязкость плазмы на ротационном вискозиметре АКР-2, агрегационную активность эритроцитов [11], АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов [12], уровень абсолютного и относительного содержания В-лимфоцитов [13], концентрацию иммуноглобулинов классов М, G [14], состояние фагоцитоза по НСТ-тестам [15], концентрацию малонового диальдегида (МДА) [16], концентрацию гистамина [17].

## Результаты и обсуждение

Сравнительная оценка клинических показателей (табл. 1), проведенная у пациентов I и II групп показала, что возникновению пневмонии у исследуемого контингента больных способствовала экспозиция токсикантов в организме от момента их приема до госпитализации свыше 12 часов, а также глубина нарушения сознания и продолжительность поверхностной и глубокой ком, которые при осложненном течении отравлений были в 1,5 раза и в 2,7 раза выше, чем в группе сравнения.

Нами установлено, что холинолитический синдром продолжительностью 39,0±9,2 ч и нейролептический — 48,6±6,3 ч также способствуют возникновению этого осложнения. Длительность интубации трахеи и

ИВЛ во II группе больных были в 2,5 раза и в 3,0 раза больше, чем у лиц I группы, и также отрицательно влияли на исход заболевания. Это согласуется с данными о влиянии интубации и ИВЛ на развитие пневмоний у больных реанимационного профиля, полученными авторами при других заболеваниях [18]. А. Л. Ершов [19] отмечает, что эндотрахеальная трубка не только механически переносит микрофлору ротоглотки в нижние дыхательные пути, но ее присутствие вызывает ответную воспалительную реакцию, усугубляющую неблагоприятные изменения в трахеобронхиальном дереве. По мнению И. В. Маева и соавт. [20], каждый день проведения ИВЛ пациентам увеличивает риск развития у них воспалительных очагов в легких на 1–3%. Д. Н. Проценко и соавт. [21] установили прямую зависимость между частотой возникновения пневмонии и длительностью проведения ИВЛ у больных с тяжелой травмой.

Пневмонии предшествовали: венозный застой (14,5%), интерстициальный (6,8%) и альвеолярный (0,9%) отек легких, аспирация (13,7%), диагностированные рентгенологически в первые сутки пребывания больных в стационаре. Ю. С. Гольдфарб и соавт. [22] рассматривают венозный застой в легких в качестве наиболее информативного признака риска развития пневмонии. Однако в наших исследованиях достоверно значимые отличия в сравниваемых группах больных имели частота отека легких и аспирация, что дает возможность квалифицировать их как рентгенологические признаки риска развития пневмоний.

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей у больных с осложненным течением заболевания (n=22)

Показатель	Норма	Значение показателей на этапах исследования		
		исходное значение	1-е сутки	3-и сутки
Лейкоциты, тыс. в мкл.	6,5±3,0	16,2±1,1*	18,9±0,3*	14,1±1,2*
Нейтрофилы, %	61,0±5,0	92,5±3,7*	86,9±2,2*	81,9±3,1*
Лимфоциты, %	28,9±9,0	8,1±1,6*	6,3±1,7*	13,1±2,1
В-лимф., кл/мкл	192,0±15,0	169,1±27,1	92,1±21,2*	101,9±19,5*
В-лимфоциты, %	14,0±2,0	8,1±1,7*	7,1±2,5*1	8,9±3,9
НСТ-тест, %	8,6±0,5	41,2±4,8*	34,2±6,7*	29,3±7,3*
иНСТ-тест, %	18,4±1,0	26,6±4,1*	30,1±5,7*	37,6±4,4*
Ig M, г/л	1,5±0,1	0,8±0,3*	1,0±0,1*	1,2±0,1*
Ig G, г/л	12,0±1,2	8,1±0,5*	8,9±1,3*	8,1±1,6*
Вязкость плазмы, сП	1,80±0,02	2,2 ±0,03*	2,4 ±0,03*	2,3±0,05*
Агрегация эритроцитов, % опт.пл.	10,0±0,2	14,1±2,3	15,1±2,5*	13,5±1,5*
Агрегация тромбоцитов, % опт.пл.	30,0±2,0	32,1 ±2,6	32,6±4,1	47,9±3,9*
Фибриноген, г/л	3,2±0,3	7,1±1,1*	7,9±1,3*	8,1±2,2*
МДА, нмоль/мл	1,27±0,07	1,52±0,07	1,99±0,09	2,23±0,03*
Гистамин, мкмоль/л	0,09±0,01	0,19±0,03	0,17±0,01	0,18±0,01*

Учитывая то обстоятельство, что пневмонию у подавляющего большинства больных диагностировали на 3-и сутки от момента госпитализации, представляло интерес оценить динамику исходно измененных лабораторных показателей гомеостаза у больных с осложненным и не осложненным пневмонией течением экзотоксикозов с целью получения дополнительной информации о ее патогенетических механизмах и ранних диагностических критериях развития (табл. 2 и 3). Анализ иммунограмм показал, что количество лейкоцитов при поступлении в стационар пациентов обеих групп было выше нормы более чем в 2 раза. На 3-и сутки у больных I группы количество лейкоцитов достоверно не отличалось от нормы, а во II группе — лейкоцитоз нарастал.

Развитию воспалительных инфильтратов в легких способствовала выраженная лимфоцитопения, сохраняющаяся на протяжении 3-х суток от момента госпитализации больных, тогда как в группе сравнения содержание в крови лимфоцитов к 3-м суткам достигало нижней границы нормы.

Исследование содержания В-лимфоцитов в крови не выявило его достоверного отклонения от нормы у лиц I группы, тогда как у пациентов II группы значения были ниже нормы в 2 раза на 1-е и в 1,6 раза на 3-и сутки пребывания в стационаре.

Наработка супероксидного радикала кислорода у больных I группы на этапах исследования превышала норму в 3,9 и 1,8 раза, тогда как во II группе — в 4,8 и 2,9 раза, соответственно.

Уровень в крови IgM, IgG у пациентов с благоприятным течением отравления как при поступлении в стационар, так и на фоне проводимого лечения, достоверно значимо не отличался от нормы, а во II группе содержание IgM составляло от нормы 86,6—53,3%, а содержание IgG — 75,8—67,5%.

Из изложенного следует, что в генезе пневмоний при острых отравлениях психофармакологическими препаратами большую роль играет выявленное нами и другими авторами вторичное иммунодефицитное состояние [6]. Особенно следует отметить негативное влия-

ние на легочную ткань высокой метаболической активности фагоцитирующих нейтрофилов, обнаруженной нами у обследованного контингента больных, поскольку известно, что она в условиях нарушения микроциркуляции в органах может привести к проявлению агрессии не только в отношении микробных и других чужеродных объектов, но и в отношении собственных тканей [23].

Вязкость плазмы у наблюдаемых больных имела тенденцию к повышению как до лечения, так и при его проведении, которая у пациентов с не осложненным течением заболевания сочеталась с увеличением агрегации эритроцитов (АЭ) в 1,7 и 2,0 раза исходно и на 1-е сутки, соответственно, при нормальных значениях агрегации тромбоцитов (АТ). При развитии пневмонии АЭ была увеличена на всех этапах исследования от 1,4 до 2,4 раза, а АТ превышала норму в 1,6 раза на 3-и сутки. Нарушениям кровотока на уровне микроциркуляции в этой группе больных способствовало увеличение в крови концентрации фибриногена более чем в 2 раза по сравнению с нормой на всех этапах исследования.

Общим механизмом токсического действия химических веществ является активация свободно-радикальных процессов и вызываемого ими перекисного окисления липидных компонентов мембран [24].

Полученные нами результаты дают основание полагать, что наиболее информативным показателем данной системы в оценке риска развития пневмонии является прогрессивный рост МДА, определяемый с первых суток и на дальнейших этапах исследования. Это совпадает с данными, полученными ранее Н. А. Каляновой [9].

При развитии пневмонии уровень в крови больных гистамина во все сроки проводимого исследования был достоверно выше нормы в 2,0—2,4 раза, тогда как у лиц с благоприятным течением заболевания его значения достоверно выше нормы были только исходно и на 1-е сутки лечения.

Известно, что высокие концентрации гистамина приводят к повышению проницаемости легочных капилляров [25] и бронхиальных венул, увеличивая поры их эндотелия [26]. Он также вызывает сужение перифе-

рических бронхов [27], способствуя нарушению вентиляционной функции легких и создавая предпосылки для развития в них воспалительных процессов.

Таким образом, проведенные исследования показали, что возникновению воспалительных процессов в легких у больных с отравлениями психотропными препаратами способствуют длительная экспозиция токсиканта в крови больных, глубина и продолжительность расстройств сознания и дыхания, требующая проведения ИВЛ. Лабораторными критериями риска этого осложнения можно считать: содержание в крови лейкоци-

тов, превышающее норму в течение первых 3-х суток более чем в 2 раза, в сочетании со сниженным содержанием лимфоцитов в 1-е и 3-и сутки в 4,6 и 2,2 раза, соответственно и В-лимфоцитов в 2 и 1,6 раза на фоне увеличенного в 2 раза по сравнению с нормой иНСТ-теста на 3-и сутки исследования, а также низкие значения IgM и IgG на всех этапах исследования. Наряду с этим, прогрессирующий рост МДА, высокие концентрации гистамина, фибриногена и АЭ на всех этапах исследования, увеличение АТ по сравнению с нормой на 3-и сутки более чем в 1,6 раза.

## Литература

1. Лужников Е. А., Костомарова Л. Г. Острые отравления: рук-во для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 2000.
2. Ильяшенко К. К., Ельков А. Н. Особенности диагностики и лечения пневмоний при острых отравлениях. В кн.: Актуальные проблемы клинической токсикологии: матер. гор. науч.-практ. конф. М.; 1997. 9–10.
3. Белоногов М. А., Иванов В. Б., Ливанов А. С. и др. Эффективность циклоферона в профилактике пневмоний при острых экзогенных отравлениях. Тез. докл. 2 съезда токсикологов России. М.; 2003. 314–315.
4. Ильяшенко К. К., Лужников Е. А. Токсическое поражение дыхательной системы при острых отравлениях. М.: ИД Медпрактика-М.; 2004.
5. Дагаев В. Н., Лужников Е. А., Казачков В. И. Клиническая токсиметрия острых отравлений. Екатеринбург: Чароид; 2001.
6. Анищенко В. Г., Лужников Е. А., АLEXIN Ю. Д., Мамонов А. В. Изменение иммунитета при острых отравлениях психотропными препаратами. Клинич. медицина 1986; 64 (9): 111–114.
7. Бурьякина И. А., Гольдфарб Ю. С., Хватов В. Б. и др. Особенности гемореологических нарушений при острых отравлениях химической этиологии и их коррекция в процессе детоксикационной терапии. Тромбоз, гемостаз и реология 2005; 4: 42–55.
8. Алимбаев Е. А., Михайлова С. С., Смагулова С. А., Исакова Ж. О. Окислительный метаболизм при пневмониях, осложнивших острые экзогенные отравления. Пульмонология. Приложение: Сб. материалов 13 нац. конгр. по болезням органов дыхания 2003; 45 (1). 251.
9. Калянова, Н. А. Особенности нарушения процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при острых отравлениях психотропными, снотворными препаратами. Токсикол. вестн. 2002; 6: 18–22.
10. Рутберг Р. А. Простой и быстрый метод одновременного определения скорости рекальцификации и фибрина крови. Лаб. дело 1961; 6: 6–9.
11. Шестаков В. А., Александрова К. П. Агрегация эритроцитов у больных тромбозомболическими поражениями магистральных сосудов. Кардиология 1974; 4: 19–24.
12. Vorn Y. V. R. Quantitative investigations into aggregation of blood platelets. J. Physiol. (London) 1962; 162: 67.
13. Joudal M., Holm C., Wigsell H. Surface markers on human T- and B-lymphocytes. J. Exp. Med. 1972; 136: 207–215.
14. Mancini G., Carbonara A. O., Harems J. F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochem. 1965; 2 (3): 235–254.
15. Бажора Ю. И., Тимошевский В. Н., Протченко П. З. и др. Упрощенный метод НСТ-теста. Лаб. дело 1981; 4: 198–199.
16. Гаериллов В. Б., Гаерилова А. Р., Мажуль Л. М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. Вопр. мед. химии 1987; 33 (1): 188–122.
17. Shore P. A., Burkhalter A., Cohn V. A method for the fluorometric assay of histamine in tissues. J. Pharm. Exp. Ther. 1959; 127: 132–136.
18. Bowton, D. L. Nosocomial pneumonia in the ICU – year 2000 and beyond. Chest 1999; 115 (Suppl. 3): 28S–33S.
19. Ершов А. Л. Этиологические и патогенетические особенности нозокомиальной пневмонии, связанной с ИВЛ (НП ИВЛ) Анестезиология и реаниматология 2000; 3: 69–73.
20. Маев И. В., Бусаров Г. А., Андреев Н. Г. Госпитальные пневмонии. Учеб.-метод. пособие. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2002.
21. Проценко Д. Н., Гельфанд Б. Р., Яковлев С. В., Рамишвили В. Ш. Факторы риска развития и неблагоприятного исхода нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких, у больных тяжелой травмой. Инфекции и антимикробная терапия 2002; 4: 143–146.
22. Гольдфарб Ю. С., Глуховская Н. Я., Ширинова М. Н. и др. Ультрафиолетовое облучение крови при острых экзогенных отравлениях в профилактике и лечении пневмоний. Клиническая медицина 1987; 65 (3): 49–51.
23. Маянский А. Н., Пикуза О. И. Клинические аспекты фагоцитоза. Казань: Магариф; 1993.
24. Тиунов Л. А. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты. Вестн. РАМН 1995; 3: 9–13.
25. Brigham K. L., Owen P. J. Increased sheep lung vascular permeability caused by histamine. Circ. Res. 1975; 37 (5): 647–657.
26. Pietra G. G., Szidon J. P., Leventhal R., Fishman Q. P. Histamine and interstitial pulmonary edema in the dog. Circ. Res. 1971; 26 (4): 323–337.
27. Гончарова В. А., Сыромятникова Н. В., Данилов Л. Н. и др. Исследование вазоактивных веществ и гемодинамических сдвигов при изменении сосудистого русла легких и проходимости бронхов. Анестезиология и реаниматология 1986; 3: 40–43.

Поступила 09.04.07