© А. В. МАМОНОВ, 1991

УДК 616.24-002.1-02:615.214.2.099.06

А. В. Мамонов

ОСТРЫЕ ПНЕВМОНИИ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ ПСИХОТРОПНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

(Клинико-иммунологические параллели: новые стороны патогенеза, возможности оптимизации прогноза, диагностики и лечения)

Кафедра внутренних болезней № 1 2-го лечебного факультета Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Одной из сторон современного научно-технического прогресса является возрастание роли химических соединений во всех сферах жизнедеятельности человека, а в связи с этим и учащение заболеваний химической этиологии, например острых бытовых отравлений. В наши дни на первое по частоте место среди них выходят отравления психотропными препаратами (ОПП) [4]. Если учесть тот факт, что в отдельные годы истекшего десятилетия в некоторых зарубежных странах число госпитализированных по поводу отравлений было сравнимым с числом госпитализированных по всем остальным неотложным состояниям, а частота ОПП как за рубежом, так и в СССР к нашим дням возросла на 150—200 % по сравнению с уровнем 60-х годов [5, 6], то становится ясной огромная значимость правильной организации и повышения эффективности лечения ОПП. В этом направлении сегодня достигнуты определенные успехи. В клиническую практику внедрены высокоэффективные средства детоксикации (гемосорбция, гемодиализ и т. п.), что позволило снизить летальность в токсикогенной фазе ОПП [3]. Однако общая летальность при этой патологии колеблется от 3 до 7 %, а при тяжелых отравлениях даже в специализированных центрах достигает 20 % [5]. Патоморфоз ОПП, обусловленный ранним применением средств активной детоксикации, приводит к тому, что среди причин смерти при ОПП на первый план выходят осложнения соматогенной фазы, т. е. того периода, в котором отравляющего вещества в организме больного уже нет и клиническая картина которого формируется комплексом компенсаторно-приспособительных реакций. В наши дни самым частым осложнением ОПП являются острые пневмонии (ОП), которые развиваются более чем у половины больных. Именно ОП являются непосредственной причиной более чем трети всех летальных исходов этих отравлений [3].

Предпосылок столь частого развития ОП при ОПП несколько. Наиболее определенными среди них можно считать центральные нарушения дыхания, бронхорею в сочетании с нарушением бронхиального дренажа, нарушения легочной гемодинамики с развитием венозного застоя, нарушения микроциркуляции [1]. Немаловажную роль могут играть и такие факторы, как повышение инфицированности слизистых оболочек верхних дыхательных путей вследствие выполнения промывания желудка, ларингоскопии, интубации трахеи. Мы здесь не упоминаем об аспирационных пневмониях, т. к. их патогенез достаточно ясен.

В настоящее время во Всесоюзном центре по лечению острых отравлений (ВЦЛОО) комплекс лечебных мероприятий при тяжелых ОПП составлен с учетом всех упомянутых патогенетических факторов, предрасполагающих к развитию ОП. Всем больным ОПП, поступающим в коматозном состоянии, помимо активной детоксикации, превентивно назначаются антибиотики широкого спектра действия и сульфаниламиды внутривенно, вибромассаж грудной клетки, коррекция расстройств гемодинамики, гемостаза и микроциркуляции, по показаниям проводится искусственная вентиляция легких в сочетании с санационными бронхоскопиями. Несмотря на это, добиться существенного снижения частоты развития ОП не удается. Течение этих осложнений остается тяжелым, часто развивается деструкция легочной ткани, хотя из мокроты высевается, как правило, лишь условно-патогенная флора.

Все приведенные факты позволяют предполагать, что при ОПП имеются еще малоизученные патогенетические механизмы, недоучет которых в лечении больных не позволяет существенным образом улучшить результаты профилактики и лечения ОП.

Целью настоящей работы стало исследование иммунного статуса больных ОПП, определение связи его особенностей с частотой развития ОП и разработка на этой основе дополнительных лабораторных критериев прогноза и диагностики этих осложнений. Кроме того, мы попытались оценить лабораторно и клинически профилактические и лечебные возможности ультрафиолетового облучения крови (УФОК) как средства иммунокоррекции. Данный способ иммунокоррекции был выбран потому, что он является экстракорпоральным и не требует введения ксенобиотиков в организм больного ОПП. Кроме того, к настоящему времени уже показано положительное влияние УФОК на клиническую картину ОПП [2].

Нами обследовано 132 больных, лечившихся в ВЦЛОО, в возрасте 18—56 лет (женщин 60,

Таблица 1

Характеристика больных с ОПП по виду психотропных препаратов, тяжести отравления, наличию ОП и исходу заболевания

Вид препарата, вызвавшего отравление	Степень тяжести отравления		Развитие ОП	Умерли
	I	II—III		
Барбитураты	9	20	7	4
Амитриптилин	5	19	8	3
Бензодиазепины	11	10	3	—
Фенотиазины	5	7	2	1
Смеси указанных препаратов	11	35	12	8
Всего...	41	91	32	16

мужчин 72). Другие сведения о больных представлены в табл. 1.

У всех больных, помимо общепринятого клинико-токсикологического обследования, проводили определение лейкоцитоза с подсчетом относительного и абсолютного содержания НСТ-положительных нейтрофилов (Park B. H., 1970), Т- и В-лимфоцитов (соответственно Е- и ЕАС-розеткообразование), уровня иммуноглобулинов A, M, G (Mancini, 1965), циркулирующих иммунных комплексов — ЦИК (Haškova V., 1977), гемолитической активности комплемента (Кэбот и Майер, 1968) как при поступлении в стационар, так и на 3, 5 и 7-е сутки на фоне проводимого лечения. Кроме того, у 50 больных определено в те же сроки содержание глюкокортикоидов (методом конкурентного связывания с транскортином) и АКТГ (радиоиммунным методом) в сыворотке крови. Полученные цифровые данные обработаны с расчетом критерия Стьюдента, а также проведен корреляционный и факторный анализ (В. Н. Дагаев).

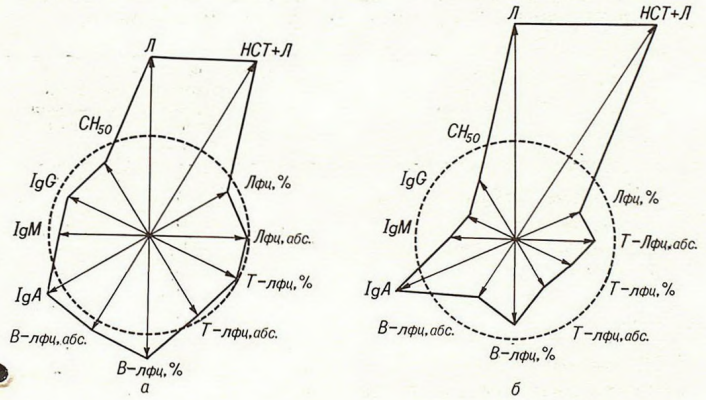

Рис. 1. Иммунограммы больных с легкой (*а*) и тяжелой (*б*) степенями интоксикации психотропными препаратами.

На радиальных осях отложены показатели (Л — лейкоциты, НСТ+Л — лейкоциты, восстанавливающие нитросиний тетразолий. Лфц — лимфоциты, Ig — иммуноглобулины, CH_{50} — гемолитическая активность комплемента) в процентах к норме, а окружность проведена через отметки 100 %.

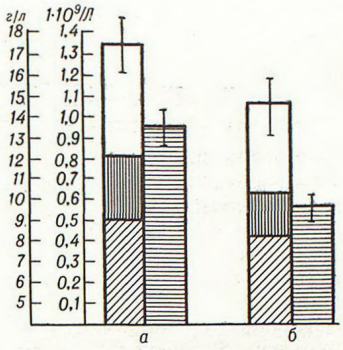

Рис. 2. Содержание лимфоцитов, их Т- и В-популяций и иммуноглобулина G у больных с тяжелой степенью отравления психотропными препаратами (столбики *а*) и у больных с осложненным последующим течением отравления (столбики *б*) на момент поступления в стационар.

Вертикальная штриховка — В-лимфоциты, косая штриховка — Т-лимфоциты, горизонтальная штриховка — иммуноглобулин G.

Все больные получали общепринятое комплексное лечение. ОП в соматогенной фазе развились у 32 больных и послужили непосредственной причиной смерти 9 из 16 умерших. Кроме того, еще у 2 умерших ОП признаны конкурирующей причиной смерти. Как правило, ОП носили очагово-сливной или долевой характер, у 5 больных отмечены деструктивные изменения легочной ткани. В исследование не были включены больные, имевшие признаки аспирации.

Сопоставление данных иммунологического обследования при поступлении в стационар показало, что особенности состояния иммунитета связаны не столько с видом отравляющего вещества, сколько со степенью тяжести интоксикации. Из иммунограмм, представленных на рис. 1, видно, что у больных с легкой степенью ОПП (I ст. по Е. А. Лужникову) [3] достоверные изменения иммунного статуса выражались лишь в лейкоцитозе и повышении доли НСТ-положительных нейтрофилов. Изменения всех остальных показателей не были выраженными. У больных, поступивших с явлениями тяжелой интоксикации (II—III ст.), определялось достоверное увеличение числа лейкоцитов с резким увеличением доли НСТ-положительных нейтрофилов, достоверное уменьшение процентного содержания лимфоцитов, процентного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов при относительно стабильном содержании В-лимфоцитов. Кроме того, отмечалась выраженная депрессия уровней иммуноглобулинов G и M, гемолитической активности комплемента. Таким образом, нами констатирован факт развития вторичного иммунодефицитного состояния (ВИДС) вследствие ОПП.

Выраженность ВИДС коррелировала не только с выраженностью клинической картины отравления, но и с глубиной химической травмы, оцененной по степени активации гипофизарно-кортико-адреналовой системы. Оказалось, что вопреки общепринятому мнению, уровень АКТГ и глюкокортикоидов в крови больных с тяжелыми ОПП достоверно превышает показатели контрольной группы здоровых лиц. Обнаружены корреляции между степенью выраженности ВИДС и уровнем АКТГ и глюкокортикоидов, что позволяет нам в

Таблица 2

Прогностическая ценность параметров иммунитета в отношении развития ОП

Параметры	Больные без ОП	Больные с ОП	p	Процент ошибки прогноза
Т-лимфоциты, %	38±9	37±7	>0,05	—
Т-лимфоциты, $1 \cdot 10^9$/л	0,599±0,045	0,420±0,033	<0,05	32
В-лимфоциты, %	23±4	30±6	<0,01	21
В-лимфоциты, $1 \cdot 10^9$/л	0,380±0,150	0,488±0,112	>0,05	—
IgA, г/л	4±2	4±2	>0,05	—
IgM, г/л	2±1	3±1	>0,05	—
IgG, г/л	15±8	10±3	<0,05	31
Суммарно все параметры				18
Уровень барбитуратов в крови, мкг/мл	19±13	14±12	>0,05	—
Длительность комы, час	14±2	32±13	<0,05	31

определенной мере объяснить патогенез ВИДС иммуносупрессивным действием упомянутых гормонов. Другим патогенетическим механизмом формирования ВИДС при ОПП, очевидно, может быть неспецифическое включение метаболических систем иммунокомпетентных клеток в обезвреживание ксенобиотика со снижением выполняемых ими специфических функций. Высказанное предположение, на наш взгляд, подтверждается обнаруженной нами активацией НСТ-теста в сочетании со снижением фагоцитарной активности нейтрофилов.

Ретроспективная оценка иммунного статуса больных, у которых течение соматогенного периода осложнилось развитием ОП, показала, что уже в момент поступления (т. е. в токсикогенной фазе) эти больные имели наиболее выраженное ВИДС. Сопоставление параметров иммунитета всех больных с тяжелой степенью отравления и больных с осложненным течением болезни выявило, что наиболее существенные различия между ними касаются (рис. 2) уровней иммунокомпетентных клеток и иммуноглобулина G. Оказалось, что при прочих равных условиях выраженность ВИДС в токсикогенной фазе в известной степени предопределяет развитие ОП. Так, например, при сочетанном снижении уровней иммуноглобулина G ниже 10 г/л, Т-лимфоцитов ниже $0{,}345 \cdot 10^9$/л и В-лимфоцитов ниже $0{,}229 \cdot 10^9$/л при прочих равных условиях вероятность прогноза пневмонии составляет около 80 %. Следует отметить, что эти больные отличались и более высоким, чем в среднем по группе, содержанием глюкокортикоидов.

Представленные в табл. 2 данные демонстрируют достаточную прогностическую ценность параметров иммунологического обследования. При этом следует подчеркнуть, что основными параметрами, влияющими на прогноз, являются уровень иммуноглобулина G и указанных классов лимфоцитов, тогда как отдельно взятые токсико-динамические параметры обладают меньшей ценностью в отношении прогноза.

Оценка динамики иммунного статуса больных с осложненным и неосложненным течением ОПП позволила показать, что ОП развиваются у больных не только с выраженным при поступлении, но и длительно сохраняющимся ВИДС. На фоне развития ОП задерживается восстановление нормального содержания лимфоцитов, Т-лимфоцитов, длительно (до 2 недель) сохраняется выраженное снижение уровня иммуноглобулина G. При развитии ОП отмечены и некоторые «специфические» черты динамики иммунного статуса в виде нарастания к 3—5-м суткам болезни процентного содержания В-лимфоцитов, концентрации иммуноглобулина М на фоне сохранения высоких цифр НСТ-теста и повышенного содержания АКТГ и глюкокортикоидов. Если учесть, что диагностика ОП в условиях токсикологической клиники затруднена, т. к. основные субъективные и многие физикальные симптомы маскируются симптоматикой отравления, рентгеновское исследование часто малоинформативно (его приходится выполнять в

Таблица 3

Прогностическая ценность параметров иммунитета в отношении исхода ОПП (данные обследования на 3-и сутки)

Параметры	Достоверность различия между выжившими и умершими	Процент ошибок прогноза
Т-лимфоциты, $1 \cdot 10^9$/л	>0,1	—
Т-лимфоциты, %	<0,1	41
В-лимфоциты, $1 \cdot 10^9$/л	>0,1	—
В-лимфоциты, %	>0,1	—
IgA, г/л	>0,1	—
IgM, г/л	>0,1	—
IgG, г/л	<0,05	31
ЦИК, отн. ед.	<0,05	35
Гемолитическая активность комплемента, ед.	>0,1	—
Уровень барбитуратов в момент исследования	>0,1	—
при поступлении	>0,1	—
Общая длительность интоксикации к 3-м суткам	>0,1	—

положении лежа при сохранении дыхательных движений у больного в коматозном состоянии), а лейкоцитоз может отражать тяжесть самого отравления, то можно считать, что указанные особенности динамики иммунного статуса служат дополнительными диагностическими критериями развития ОП при ОПП.

Изучение прогностической ценности параметров иммунитета в отношении прогноза исхода ОП показало (табл. 3), что, помимо показателей, определяющих прогноз ее развития (т. е. абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов и концентрации иммуноглобулина G), существенное влияние на исход оказывает уровень ЦИК, который, по нашему мнению, в данной клинической ситуации отражает усиление поступления в кровь антигенов и снижение элиминационной способности фагоцитов, участвующих в метаболизме отравляющего вещества.

Обнаружение ВИДС и отчетливая связь его выраженности с развитием ОП при ОПП позволило нам искать средство иммунокоррекции. По изложенным выше причинам нами было выбрано УФОК. Профилактический эффект УФОК оценен у 7 больных с тяжелой степенью ОПП, имевших при поступлении выраженность ВИДС, позволяющую с уверенностью прогнозировать развитие ОП. Лечебный эффект УФОК оценен у 12 больных с развившейся ОП, диагностированной на 3—5-е сутки пребывания в стационаре. УФОК проводили на аппарате «Изольда» с общей дозой 100—150 Дж на процедуру ежедневно, всего 3—5 процедур. Ни у одного больного, получавшего УФОК профилактически, ОП не возникло. Применение УФОК на фоне развившейся ОП позволило добиться ускорения сроков разрешения осложнения, уменьшения выраженности проявлений воспаления, урежения частоты деструкции легочной ткани, что отразилось на выживаемости больных. Так, если в группе больных с осложненным течением отравления, получавших УФОК, умерло только 3 больных, то из 12 аналогичных больных контрольной группы от ОП погибло 7 человек. Хороший профилактический и лечебный эффект УФОК у больных развивался на фоне ускоренного (по сравнению с больными, не получавшими УФОК) восстановления содержания Т-лимфоцитов, иммуноглобулина G, более бурного прироста содержания В-лимфоцитов и иммуноглобулина М. Положительно сказывалось УФОК и на восстановлении гемолитической активности комплемента.

Выводы

1. Существенную роль в развитии острых пневмоний, осложняющих течение отравлений психотропными препаратами, играет вторичное иммунодефицитное состояние, формирующееся в токсикогенной фазе отравления.

2. Обнаружение выраженного иммунодефицитного состояния в токсикогенной фазе позволяет с высокой вероятностью прогнозировать развитие острой пневмонии в соматогенной фазе.

3. Развитие острой пневмонии у больных с отравлениями психотропными препаратами сопровождается нарастанием процентного содержания В-лимфоцитов и повышением содержания иммуноглобулина М, что может служить дополнительным диагностическим критерием этого осложнения.

4. Включение в комплекс лечебных мероприятий, проводимых у больных с выраженным вторичным иммунодефицитным состоянием, развившимся вследствие отравления психотропными препаратами, ультрафиолетового облучения крови позволяет корригировать расстройства иммунитета и повышать эффективность профилактики и лечения острых пневмоний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ананченко В. Г.* Патогенез, клиника и лечение токсических коагулопатий при острых отравлениях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1977.
2. *Гольдфарб Ю. С., Глуховская Н. Я., Ширинова И. Н.* и др. // Клин. мед.— 1987.— № 3.— С. 49—51.
3. *Лужников Е. А., Новиковская Т. В., Петрова Л. И.* и др. // Всесоюзный съезд судебных медиков, 2-й: Тезисы докладов.— М., 1982.— С. 355—359.
4. *Лужников Е. А., Петрова Л. И., Новиковская Т. В.* и др. // Клин. мед.— 1983.— № 5.— С. 137—142.
5. Организационные принципы работы городского центра лечения отравлений: Метод. рекомендации / Сост. Лужников Е. А. и др.— М., 1985.
6. *Schuster A. P.* // Therapiewoche.— 1980.— Bd 30.— S. 5014—5024.

Поступила 27.12.90

ACUTE PNEUMONIAS AS A COMPLICATION OF PSYCHOTROPIC DRUG POISONINGS. CLINICO-IMMUNOLOGICAL CORRELATIONS: NEW ASPECTS OF PATHOGENESIS, OPPORTUNITIES FOR THE OPTIMIZATION OF PROGNOSIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

A. V. Mamonov

Summary

Immunological examination, conducted in 132 patients with psychotropic drug poisonings, revealed that they had developed immunodefficiencies, the extent of which in the toxicogenic phase of poisonings correlated with the incidence of pneumonias in the somatogenic phase. Simultaneous determinations of T- and B-lymphocytes and IgG levels were of the best prognostic value in respect to possible consequent pneumonias. Supplementation of therapeutic activities with ultraviolet blood treatment made it possible to control immunity disorders and increased the effectivity of prevention and treatment of acute pneumonias complicating the course of psychotropic drug poisonings.