

Роль кишечной транслокации в патогенезе пневмонии при острых отравлениях и вклад кишечного лаважа в ее профилактику и разрешение

В.А. Маткевич^{1,2,3} ✉, Т.Т. Ткешелашвили¹, А.Г. Воробьева¹, Н.Е. Столбова¹, М.М. Поцхверия^{1,2}, Ю.С. Гольдфарб^{1,2}

Отделение острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

129090, Российская Федерация, Москва, Большая Сухареvская пл., д. 3

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального медицинского образования» МЗ РФ

123995, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства России»

119435, Российская Федерация, Москва, ул. Малая Пирогоvская, д. 1А

✉ Контактная информация: Маткевич Виктор Анатольевич, доктор медицинских наук, научный консультант отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: matkevich@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Среди смертельно опасных осложнений тяжелых отравлений пневмония занимает лидирующее положение, в связи с чем поиск новых решений, направленных на ее профилактику и лечение, является актуальным.

ЦЕЛЬ

Изучить роль кишечной транслокации в патогенезе пневмонии при острых отравлениях и оценить вклад кишечного лаважа в ее профилактику и разрешение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» проведен анализ результатов лечения 1124 больных с тяжелыми пероральными отравлениями: с психофармакологическими препаратами (ПФП) 172 и развѣдающими веществами (РВ) – 325 человек; при внутривенном введении метадона (М) – 575, а также 52 больных алкогольным делирием (АлД) как осложнения отравлений ПФП и РВ.

При отравлениях ПФП и М больные находились в состоянии комы глубиной 3–5 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ) с нарушениями дыхания, требующими искусственной вентилиации легких.

Тяжесть отравления РВ была обусловлена химическим ожогом слизистой оболочки рта, глотки, пищевода и желудка 2–3-й степени. Состояние больных с АлД было тяжелым и соответствовало 29,0 (27,0; 30,0) баллам по шкале DELIRIUM RATING SCALE – R – 98.

При отравлениях ПФП и РВ изучали состояние микробиоценоза кишечника, проницаемости кишечного барьера по величине индекса концентрации лактулоза/маннит в моче после приема этих препаратов внутрь, содержание эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови и интегральных показателей интоксикации. В наблюдаемых группах (655 больных) применяли кишечный лаваж (КЛ). Больные групп сравнения (469) получали стандартную терапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно обнаружены: дисбактериоз кишечника II–III степени, повышенная проницаемость кишечного барьера – в 3,8–4,9 раза выше нормы, 10-кратное увеличение содержания эндотоксина в крови и 6-кратное – лейкоцитарного индекса интоксикации.

Установлено, что кишечный лаваж эффективно очищает весь желудочно-кишечный тракт, устраняет дисбактериоз кишечника, уменьшает избыточную проницаемость кишечной стенки, сопровождается снижением содержания эндотоксина в крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в 2 раза.

В итоге пневмония была зарегистрирована при отравлениях ПФП в 2,1; М – в 1,9; РВ – в 2,4, а при АлД – в 9,8 раз реже, чем в группах сравнения. Летальность среди больных с отравлением ПФП снизилась в 7 раз, а при отравлениях М и РВ, а также при АлД смертельных исходов не было, в то время как в одноименных группах сравнения летальность при пневмонии составляла 5,1%, 7,4% и 17,4% соответственно. Различия имели статистическую значимость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Паттерн в виде дисбактериоза кишечника, избыточной проницаемости кишечного барьера и повышенного содержания в крови эндотоксина может указывать на то, что источником инфекционно-воспалительного процесса в легких при острых отравлениях является кишечник, а причинно-следственная связь между санацией желудочно-кишечного тракта путем лаважа кишечника и снижением частоты пневмонии и летальности подтверждает эту гипотезу.

Ключевые слова:	острые отравления, пневмония, патогенез, кишечный лаваж, профилактика пневмонии
Ссылка для цитирования	Маткевич В.А., Ткешелашвили Т.Т., Воробьева А.Г., Столбова Н.Е., Поцхверия М.М., Гольдфарб Ю.С. Роль кишечной транслокации в патогенезе пневмонии при острых отравлениях и вклад кишечного лаважа в ее профилактику и разрешение. <i>Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь</i> . 2024;13(2):212–225. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-2-212-225
Конфликт интересов	Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Благодарность, финансирование	Исследование не имеет спонсорской поддержки

АлД — алкогольный делирий
 ВОМ — внутривенное отравление метадонном
 ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких
 ИСН — индекс сдвига нейтрофилов
 КЛ — кишечный лаваж
 ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации
 ЛПС — липополисахарид (эндотоксин)
 М — метадон
 НИК — неокклюзионный инфаркт кишечника
 НФА — нормальная ферментативная активность
 ОО — острые отравления
 ОПФП — отравление психофармакологическими препаратами
 ОРВ — отравление разъедающими веществами

ПФП — психофармакологические препараты
 РВ — разъедающие вещества
 СВР — системная воспалительная реакция
 СИБР — синдром избыточного бактериального роста
 СКН — синдром кишечной недостаточности
 ССС — сердечно-сосудистая система
 ШКГ — шкала комы Глазго
 ЭР — энтеральный раствор
 L — лактулоза
 M — маннитол
 PAMPs — *Pathogen-associated molecular patterns*/патоген-ассоциированные молекулярные структуры (LPS, бактериальная ДНК и РНК, флагеллин, липотейхоевая кислота, липопептиды, пептидогликан и (1→3)-β-D-глюкан)

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частым и опасным для жизни осложнением тяжелых острых отравлений (ОО) является пневмония. По данным ряда авторов, частота пневмонии, например, при отравлении психофармакологическими препаратами (ПФП), составляет 25–49,4%, а летальность при этом достигает 60% [1–4]. В связи с этим особого внимания заслуживает анализ причин развития пневмонии как осложнения ОО и поиск нового пути ее профилактики и снижения летальности.

Начало развития пневмонии, как правило, совпадает с токсикогенной, а в полной мере проявляется в соматогенной стадии ОО [5]. Среди причин, вызывающих пневмонию в критических состояниях, чаще называют нарушения внешнего дыхания и дренажной функции бронхолегочной системы при расстройствах сознания (кома, делирий), внутрибольничную инфекцию, интубацию трахеи и длительную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), а также «катетерный» источник инфицирования легких [6–8]. Пути проникновения инфекции в легкие считают бронхогенный, гематогенный и лимфогенный [9]. Нарушения показателей гомеостаза (гемореологии, перекисно-окисления липидов и антиоксидантной системы, иммунитета и др.) исследователи рассматривают как составные части патогенеза пневмонии при острых отравлениях [10–14].

Наряду с общепринятыми взглядами на развитие пневмонии в научных публикациях обсуждается вопрос о вероятности контаминации внутренних органов, в том числе легких, из кишечника вследствие транслокации микробных клеток и их токсинов при патологически повышенной проницаемости кишечного барьера [15–19].

Ведущая роль отводится грамотрицательным бактериям кишечника, образующим эндотоксин — липополисахарид (ЛПС) — структурный компонент клеточной стенки, способный оказывать цитотоксическое

и иммуносупрессивное действие и запускать каскад септических реакций в организме [20–22].

При тяжелых отравлениях создаются все условия (гемоперфузионные нарушения в стенке кишки, ее парез и др.) для возникновения патологически повышенной проницаемости кишечного барьера и развития энтерогенной токсемии [23, 24].

Нами было замечено, что среди больных с тяжелыми пероральными отравлениями, которым в комплексе лечебных мероприятий проводили кишечный лаваж (КЛ) с целью энтеральной детоксикации, реже развивались осложнения инфекционно-воспалительного характера, в том числе пневмония, что побудило к углубленному изучению этого феномена при острых отравлениях.

Цель: изучить роль кишечной транслокации в патогенезе пневмонии при острых отравлениях и оценить вклад кишечного лаважа в ее профилактику и разрешение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов лечения 1124 больных различных нозологических форм четырех независимых когорт, находившихся в отделении острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» в 2012–2022 гг., в том числе 172 — с тяжелым острым пероральным отравлением психофармакологическими препаратами (ОПФП), 325 — с отравлением разъедающими веществами (ОРВ), 575 — с внутривенным отравлением метадонном (ВОМ), а также 52 — алкогольным делирием (АлД), осложнившимся в 18 случаях ОПФП и в 34 — ОРВ.

В когорте с ОПФП из 172 больных мужчин было 39,5%, женщин — 60,5% в возрасте 39 (26,0;52,0) лет. При этом виде тяжелого отравления характерным было угнетение сознания — кома глубиной до 3–5 бал-

лов (шкала комы Глазго — ШКГ) и нарушения внешнего дыхания по смешанному типу.

Среди 325 пациентов с ОРВ мужчин было 65,9%, женщин — 34,1%. Из общего числа у 35,7% пациентов было отравление уксусной кислотой, а у 64,3% — щелочью (едким натрием). Средний возраст больных составил 43 (33,0;56,0) года. Состояние больных с ОРВ было тяжелым в связи с химическим ожогом слизистой оболочки рта, глотки, пищевода и желудка 2–3-й степени по классификации С.В. Волкова и соавт. (2005). Диагностику ожога и последующий контроль над состоянием слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) осуществляли с помощью эзофагогастродуоденоскопии.

В когорту с ВОМ были включены 575 больных, у которых отравление произошло в результате передозировки при внутривенном введении препарата с целью наркотического опьянения и сопровождалось угнетением сознания (кома 5–7 баллов по ШКГ) и нарушением дыхания по смешанному типу с периодами апноэ. Мужчин было 83,8%, женщин 16,2%, их возраст составил 32 (29,0; 36,0) года.

В когорте 52 больных с АД было 96,2% мужчин и 3,8% женщин в возрасте 53 (40,0; 65,0) лет, у которых он развился в 34,6% случаев на фоне ОПФП и в 65,4% — ОРВ. Для оценки тяжести делирия использовали шкалу *DELIRIUM RATING SCALE* — *R* — 98, по которой подсчитывали сумму баллов по 13 пунктам [25]. При выборе варианта ответа в дополнение к данным непосредственного осмотра больного принимали во внимание информацию из всех доступных источников (медперсонал, семья, медицинская документация). На пике клинических проявлений делирия сумма баллов составляла в исследуемой группе 29,0 (27,0; 30,0), а в группе сравнения — 28,0 (26,0; 29,0). При отсутствии признаков делирия состояние пациентов соответствовало 5,0 (4,0; 6,0) баллам.

С целью изучения состояния микробиоценоза кишечника обследовано 50 больных мужского (76,0%) и женского (24,0%) пола в возрасте 42 (36; 52) лет с отравлениями ПФП и РВ, у которых определяли состав микрофлоры фекалий. Микробный состав фекалий определяли бактериологическим методом. Пробу для исследования брали из первой порции фекалий во время проведения КЛ, помечая ее как «исходную», а затем на 5-е сутки во время самостоятельной дефекации. У пациентов групп сравнения «исходной» помечали пробу фекалий, взятую в 1-е сутки. Вторую пробу для исследования брали также на 5-е сутки. Таким образом, всем 50 больным брали по 2 пробы и в каждой биопrobe определяли по 10 микроорганизмов. Всего было проведено 1000 исследований.

Для оценки степени нарушений просветной микрофлоры использовали классификацию дисбактериозов, приведенную в отраслевом стандарте «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника», согласно которой I степень характеризуется снижением содержания бифидобактерий до 10^{8-6} и/или лактобактерий до 10^{7-6} КОЕ/г фекалий, типичных эшерихий до 10^{6-5} либо повышением количества *E. Coli* более 10^8 КОЕ/г фекалий; II степень обусловлена снижением содержания бифидо- и лактобактерий, наличием условно-патогенной флоры в концентрации 10^5 КОЕ/г фекалий и выше либо ассоциации условно-патогенных микроорганизмов в количестве 10^3 – 10^4 КОЕ/г фекалий; при III степени имеет место наличие ассоциаций условно-

патогенных микроорганизмов в высоких титрах на фоне снижения содержания бифидо- и лактобактерий [26].

Результаты оценивали, сравнивая число пациентов в группах, имевших отклонения состава тех или иных микроорганизмов (их удельный вес) до начала лечения и на 5-е сутки.

С целью изучения состояния проницаемости кишечного барьера обследованы 40 пациентов (67,5% женщин и 32,5% мужчин), из них 20 (I группа) — с ОРВ и 20 больных (II группа) — с тяжелым острым пероральным ОПФП.

Исследование проницаемости кишечной стенки проводили по следующей методике. После однократного приема раствора, содержащего 1 г лактулозы (*L*) и 5 г маннитола (*M*) в 120 мл воды, определяли их концентрацию в разовой порции мочи методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) на оборудовании *Agilent 1260* (хроматограф) и *Sciex 6500+* (МС/МС-спектрометр). Концентрация *L* и *M* выражалась в мг/л. Рассчитывали соотношение концентраций *L/M*, референтная величина которого по *Simon D. Johnston et al.* (2000) составляет 0,024 [27]. Степень проницаемости кишечного барьера оценивали по величине *L/M*. Всего было выполнено 80 исследований. Субстанции *L* и *M* для приготовления раствора были фармакопейного качества. Точками исследования являлись: до начала лечения и через 5 суток.

Для изучения состояния микробиоценоза и кишечной проницаемости группы больных (с ОРВ и ОПФП) были разделены на две подгруппы: I-а и II-а; I-б и II-б соответственно. В целевых подгруппах I-а и I-б больным дополнительно к стандартному лечению провели КЛ. В подгруппах сравнения — II-а и II-б пациенты получали только стандартную терапию, а в II-б подгруппе (ОПФП), кроме того, с целью детоксикации проводили гемодиализацию.

С целью установления факта транслокации кишечных микробных токсинов 23 больным с ОПФП определяли содержание ЛПС (эндотоксина) в сыворотке крови по модифицированной методике ЛАЛ-теста Н.В. Евдокимовой и соавт. (2009) [28].

Выраженность эндогенной интоксикации оценивали у больных с ОПФП по лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ) по Я.Я. Кальф-Калифу (1941) и индексу сдвига нейтрофилов (ИСН) (А.М. Капитаненко, И.И. Дочкин, 1985).

Возраст и пол больных группы сравнения соответствовали таковым показателям лиц исследуемой группы. Распределение общего количества больных по нозологическим формам и группам сравнения представлено в табл. 1.

Всем больным проводили стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, в том числе с целью контроля над состоянием легких всем пациентам назначали рентгенографию органов грудной клетки повторно.

Больным исследуемых групп (655) на фоне стандартной терапии проводили КЛ с использованием энтерального раствора (ЭР) по методике В.А. Маткевича (2012). Для больных с ОПФП, ВОМ и АД раствор подогревали до 37–38° С и вводили его через назогастральный двухканальный зонд порциями по 150–200 мл через каждые 5 мин. Изголовье кровати с лежащим на ней пациентом приподнимали на 30–45 градусов.

Таблица 1

Распределение больных по нозологическим формам и группам сравнения

Table 1

Distribution of patients by nosological forms and comparison groups

№ п/п	Нозологическая форма	Группы больных	Число больных в группах	Всего больных
1.	ОПФП	Исследуемая Сравнения	122 50	172
2.	ВОМ	Исследуемая Сравнения	330 245	575
3.	ОРВ	Исследуемая Сравнения	170 155	325
4.	АлД	Исследуемая Сравнения	33 19	52
ИТОГО:				1124

Примечания: АлД — алкогольный делирий; ВОМ — внутривенное отравление метадонном; ОПФП — отравление психофармакологическими препаратами; ОРВ — отравление разбавляющими веществами
Notes: АлД — alcoholic delirium; ВОМ — intravenous methadone poisoning; ОПФП — poisoning by psychopharmacological drugs; ОРВ — poisoning by corrosive substances

После введения 1,5–2,5 л раствора появлялся жидкий стул. В случаях отсутствия самостоятельного стула после введения 2,5 л раствора проводили фармакологическую стимуляцию ЖКТ. КЛ продолжали до чистых промывных вод, при этом общий объем раствора мог составлять от 70–80 (при ВОМ и АлД) до 500 мл/кг (при ОПФП) массы тела пациента. Для сбора кишечных выделений устанавливали ректальный зонд с калоприемником. Процедура КЛ в зависимости от объема ЭР продолжалась 3–6 часов.

Больным с ОРВ КЛ начинали после введения обезболивающих и спазмолитических средств и зондового промывания желудка. Температура ЭР в этих случаях составляла 18–22°C. Пациенты пили его порциями по 200 мл через каждые 5 минут. Общий объем использованного раствора составлял от 3 до 4,5 л. В случаях, когда пациенты из-за тяжести состояния вначале не могли самостоятельно принимать ЭР, его вводили через назогастральный зонд.

При первых признаках АлД решение о проведении КЛ принимали неотложно. Перед установкой назогастрального двухканального зонда для введения ЭР делали премедикацию — пропофол, 1,5–2,5 мг/кг массы тела пациента, атропин, 0,5 мг, листенон, 100 мг, затем с целью профилактики аспирации желудочного содержимого выполняли интубацию трахеи и переводили пациента на ИВЛ. В дальнейшем ИВЛ продолжали по показаниям. Базовую терапию: медикаментозную седацию (тиопентал натрия, 100 мг/час, пропофол, 50 мг/час), а также витаминотерапию, инфузионную и симптоматическую терапию проводили в соответствии с клиническими рекомендациями.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка материала выполнена с помощью программы *IBM SPSS Statistics 26.0*. Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка ($n \leq 50$). При распределении выборки, отличающейся от нормального, определяли медиану (*Me*), 25-й и 75-й перцентили в виде *Me* (*Q1*; *Q2*). Категориальные данные представлены в виде *n* (%). Для сравнения медиан между группами использовали критерий Манна–Уитни (кр. *M–W*) (независимые группы). Для сравнения качественных данных

между группами применяли критерий χ^2 Пирсона и точной вероятности Фишера. При нормальном распределении выборки использовали критерий Стьюдента. За уровень статистической значимости был принят $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты переносили процедуру КЛ удовлетворительно, реакций и осложнений не было.

В группе больных с ОПФП в результате КЛ очищение ЖКТ происходило в 95% случаев в течение 3–6 часов, а в группе сравнения стул удалось получить на фоне фармакологической стимуляции кишечника в течение 3 суток лишь у 10% пациентов. При этом стул имел каловый характер, что означало неполное очищение кишечника.

Период восстановления ясного сознания (15 баллов при оценке по ШКГ) в исследуемой группе был в среднем на 34 часа, а период актуальности ИВЛ — на 22,3 часа короче, чем в группе сравнения при статистически значимом различии ($p < 0,05$).

При ВОМ использование КЛ обеспечивало очищение ЖКТ в течение 3–6 часов в 100% случаев. В группе сравнения, несмотря на проведенную фармакологическую стимуляцию, восстановить пропульсивную функцию кишечника больным в течение первых суток не удавалось. Во время КЛ и в ближайшие часы после него состояние пациентов постепенно улучшалось, глубина расстройства сознания уменьшалась. В связи с появлением попыток самостоятельного дыхания изменяли режимы ИВЛ с последующим переводом больных на спонтанное дыхание. Периоды восстановления ясного сознания (15 баллов при оценке по ШКГ) и актуальности ИВЛ в исследуемой группе оказались в среднем на 13 часов короче, чем в группе сравнения.

При ОРВ пациенты переносили процедуру КЛ удовлетворительно, реакций и осложнений не наблюдали.

При АлД состояние пациентов улучшалось, регресс симптомов делирия начинался уже в течение 1-х суток после КЛ. В исследуемой группе продолжительность АлД составила 2,0 (1,0; 2,5) против 5,0 (3,0; 6,5) суток в группе сравнения ($p < 0,05$; кр. *M–W*).

Исследование микробиоценоза у пациентов с отравлениями ПФП и РВ показало, что отклонения микробного состава фекалий до начала лечения пациентов имели однотипный характер. В каждой из четырех подгрупп у части пациентов исходно были выявлены снижение титра бифидум- и лактобактерий на 1–2 порядка, повышение титра условно-патогенной флоры до 10^5 КОЕ и выше и обнаружение в пробах *S. aureus*. Сравнительный анализ частоты и характера нарушенный микробного состава в исходных пробах пациентов сравниваемых групп показал, что по некоторым позициям отклонения от нормы у них были сопоставимы, по другим — количественно отличались, но эти отличия не имели статистически значимой разницы.

В табл. 2 представлен состав микрофлоры кишечника пациентов I-а и II-а групп с ОРВ.

Как видно из таблицы, исходно в I-а группе имели место качественные и количественные изменения состава микробиоты. Удельный вес пациентов со сниженным титром в исходных пробах на 1–2 порядка бифидобактерий составлял 58,3%, снижение содержания лактобактерий регистрировали в 4 случаях (33,3%). Во II-а группе удельный вес пациентов в таких же позициях составлял по 60%. На последующем этапе

Таблица 2

Результаты бактериологического исследования фекалий больных I-а и II-а групп с отравлением разъедающими веществами

Table 2

Results of bacteriological examination of feces in group I-a and II-a patients with poisoning by corrosive substances

№ п/п	Микроорганизмы и их количественная характеристика	Группы больных, этапы исследований и удельный вес наблюдений					
		I-а (n=12), Абсолютное число (%)			II-а (n=10), Абсолютное число (%)		
		Исходный	5-е сутки	Δ, %	Исходный	5-е сутки	Δ, %
1.	<i>Bifidobacterium spp.</i> ↓	7 (58,3)	2 (16,7)	71,4	6 (60)	4 (40)	33,3
2.	<i>Lactobacillus spp.</i> ↓	4 (33,3)	2 (16,7)	50,0	6 (60)	5 (50)	-16,7
3.	<i>Klebsiella spp.</i> ↑	4 (33,3)	2 (16,7)	-50,0	5 (50)	3 (30)	-40
4.	<i>S. aureus</i> **	1 (8,3)	–	–	2 (20)	1 (10)	-50
5.	<i>Enterococcus spp.</i>	–	–	–	–	–	–
6.	<i>K. pneumoniae</i> ↑	1 (8,3)	–	–	2 (20)	1 (10)	-50
7.	<i>E. coli</i> с НФА* ↓	5 (41,7)	2 (16,7)	-60,0	4 (40)	4 (40)	0
8.	<i>E. coli</i> лактозонегативные ↑	2 (16,7)	–	–	2 (20)	2 (20)	0
9.	<i>Proteus spp.</i> ↑	1 (8,3)	–	–	1 (10)	–	–
10.	<i>Candida spp.</i> ↑	4 (33,3)	–	–	3 (30)	2 (20)	-33,3

Примечания: «–» – норма; ↓ – титр снижен по отношению к норме; ↑ – титр повышен по отношению к норме; * – *E. coli* с нормальной ферментативной активностью (НФА); ** – в норме не должно быть

Notes: “–” normal values; ↓ – titer is reduced relative to normal values; ↑ – the titer is increased relative to normal values; * – *E. coli* with normal enzymatic activity (НФА); ** – this does not normally occur

исследования титр и бифидо-, и лактобактерий был снижен в I-а группе только у 16,7%, то есть удельный вес таких пациентов был соответственно в 3,5 и 2 раза меньше, чем до КЛ, а во II-а группе – у 40 и 50% соответственно, то есть удельный вес пациентов со сниженным титром бифидо- и лактобактерий уменьшился лишь в 1,5 и 1,2 раза в сравнении с исходными значениями. В I-а группе титр *Klebsiella spp.* исходно был повышен в 4 наблюдениях (33,3%). Через 5 суток повышенная концентрация клебсиеллы определялась только в 2 (16,7%) случаях. Золотистый стафилококк при первом исследовании обнаружен у одного пациента, впоследствии, после проведения КЛ, он отсутствовал. Аналогичная ситуация наблюдалась при оценке содержания *K. pneumoniae*.

Снижение количества эшерихий с нормальной ферментативной активностью было обнаружено исходно в 41,7% случаев, доля таких пациентов через 5 суток составила только 16,7%, что в 2,5 раза меньше исходной. У остальных больных популяция этих микроорганизмов восстановилась до нормального количества. Повышенный титр *Candida spp.* исходно отмечен в 33,3% случаев, на последующих этапах исследования пациентов с избыточным титром этих грибов обнаружено не было.

Таким образом, в результате оценки количественного и качественного состава микробиоценоза кишечника выявлено, что в I-а группе у пациентов исходно имело место наличие дисбиотических нарушений, соответствовавших II–III степени. На 5-е сутки после КЛ содержание бифидобактерий в фекалиях достигло нормальных значений у 71,4%, а лактобактерий – у 50% из числа больных, имевших исходно сниженный титр. При этом исходно повышенное содержание представителей условно-патогенной флоры уменьшалось до нормальных значений. Такая динамика свидетельствовала о положительном влиянии КЛ на состав протективной флоры кишечника.

Оценка состояния микробиоценоза кишечника у пациентов II-а группы показала, что исходно у них также, как и у больных I-а группы имели место дисбио-

тические нарушения различной степени. Удельный вес пациентов со сниженным титром бифидо- и лактобактерий составлял 60%. Через 5 суток при повторном исследовании снижение концентрации бифидобактерий отмечалось у 40%, а лактобактерий – у 50% пациентов. Повышенный титр *Klebsiella spp.* обнаруживался исходно в 50% наблюдений, а через 5 суток – в 30% случаев. Золотистый стафилококк выделен у 2 пациентов, а через 5 суток – у одного. *K. pneumoniae* также исходно обнаруживалась в 2 случаях, при повторном исследовании – у одного больного. Снижение содержания эшерихий с нормальной ферментативной активностью исходно было выявлено у 5 пациентов, а через 5 суток – у 4. Повышенный титр лактозонегативных эшерихий был исходно обнаружен в 20% случаев, при повторном исследовании через 5 суток результат оставался прежним. Увеличение титра *Candida spp.* было выявлено в 30% наблюдений, через 5 суток – в 20% случаев.

Таким образом, результаты исследования показали, что КЛ у больных с ОРВ способствует элиминации условно-патогенной и росту кисломолочной флоры, в то время как стандартная терапия существенного корригирующего влияния на избыток условно-патогенной и недостаток кисломолочной флоры не оказывает.

В табл. 3 представлен состав микрофлоры фекалий больных I-б и II-б групп с ОПФП.

Как видно из таблицы, в I-б группе исходно отмечалось снижение титра бифидобактерий у 50% больных, а содержания лактобактерий – у 66,7%. На 5-е сутки после КЛ удельный вес пациентов со сниженным титром бифидо- и лактобактерий составлял 16,7% и 22,2% соответственно, что было меньше исходного показателя в 3 раза при статистически значимом различии ($p < 0,05$).

Титр *Klebsiella spp.* исходно был увеличен в 16,7% случаев. На 5-е сутки он оставался повышенным только у 5,6% из числа тех же пациентов. Повышенный титр *K. pneumoniae* до проведения КЛ определялся у одного больного. Через 5 суток после КЛ он снизился до нормального значения.

Таблица 3

Результаты бактериологического исследования фекалий у больных I-б и II-б групп с отравлением психофармакологическими препаратами

Table 3

Results of bacteriological examination of feces in group I-b and II-b patients with poisoning by psychopharmacological drugs

№ п/п	Микроорганизмы и их количественная характеристика	Группы больных, этапы исследований и удельный вес наблюдений					
		I-б (n=18), Абсолютное число (%)			II-б (n=10), Абсолютное число (%)		
		Исходный	5-е сутки	Δ, %	Исходный	5-е сутки	Δ, %
1.	<i>Bifidobacterium spp.</i> ↓	9 (50)	3 (16,7) ¹	-66,7	6 (60)	5 (50)	-16,7
2.	<i>Lactobacillus spp.</i> ↓	12 (66,7)	4 (22,2) ²	-66,7	8 (80)	6 (60)	-25
3.	<i>Klebsiella spp.</i> ↑	3 (16,7)	1 (5,6)	-66,7	5 (50)	3 (30)	-40
4.	<i>S. aureus</i> **	3 (16,7)	—	—	4 (40)	3 (30)	-25
5.	<i>Enterococcus spp.</i>	1 (5,6)	—	—	—	—	—
6.	<i>K. pneumoniae</i> ↑	1 (5,6)	—	—	5 (50)	2 (20)	-60
7.	<i>E. coli</i> с НФА* ↓	2 (11,1)	1 (5,6)	-50,0	6 (60)	5 (50)	-16,7
8.	<i>E. coli</i> лактозонегативные ↑	2 (11,1)	—	—	3 (30)	2 (20)	-33,3
9.	<i>Proteus sp.</i> ↑	1 (5,6)	1 (5,6)	0	1 (10)	—	—
10.	<i>Candida spp.</i> ↑	1 (5,6)	—	—	3 (30)	—	—

Примечания: статистическая значимость различия с исходным показателем (¹ – $p < 0,05$ по критерию χ^2 ; ² – по критерию точной вероятности Фишера). «–» – норма; ↓ – титр снижен по отношению к норме; ↑ – титр повышен по отношению к норме; * – *E. coli* с нормальной ферментативной активностью; ** – в норме не должно быть. НФА – нормальная ферментативная активность
Notes: statistical significance of the difference with the original indicator (¹ – $p < 0.05$ according to the χ^2 criterion; ² – according to the Fisher exact probability criterion). “–” normal values; ↓ – titer is reduced relative to normal values; ↑ – the titer is increased relative to normal values; * – *E. coli* with normal enzymatic activity; ** – this does not normally occur. НФА – normal enzymatic activity

Следует отметить, что *S. aureus*, исходно выделенный в 16,7% случаев, после КЛ не был обнаружен. *Enterococcus spp.* был выявлен до КЛ у одного больного, на следующем этапе исследований повышенный рост этих микробов отсутствовал.

Снижение содержания *E. coli* с нормальной ферментативной активностью при поступлении в стационар отмечено у 2 пациентов. После проведения КЛ у одного больного количество *E. coli* достигло нормальных значений, а у другого оставалось сниженным.

Содержание лактозонегативных *E. coli* было повышено исходно у 11,1% пациентов, на 5-е сутки они не определялись. Содержание *Candida spp.* исходно было повышено у одного больного, а на 5-е сутки их титр был в норме.

Таким образом, в результате исследования состояния микробиоценоза кишечника у больных с ОПФП было установлено наличие дисбактериоза II–III степени. Полученные данные показали, что проведение КЛ оказывало корригирующее влияние на количественный и качественный состав микробиоценоза кишечника. Доля пациентов с исходно сниженным количеством бифидо- и лактобактерий уменьшалась на 5-е сутки после КЛ в 3 раза, а удельный вес больных с исходно повышенным титром (10^5 КОЕ/г фекалий и выше) условно-патогенной флоры по некоторым видам микроорганизмов (*Klebsiella spp.*) уменьшился в 3 раза, а по другим видам, кроме *Proteus spp.*, наблюдалась нормализация количественного и качественного состава.

У пациентов II-б группы исходно так же, как и в I-б группе, были выявлены нарушения, которые указывали на наличие дисбактериоза. При поступлении больных в стационар отмечено снижение на 1–2 порядка по сравнению с нормой титра бифидобактерий в 6 (60%) наблюдениях и лактобактерий – в 8 (80%). При повторном исследовании через 5 суток удельный вес пациентов со сниженной концентрацией бифидо- и лактобактерий практически не изменился. Так, доля

больных со сниженным титром бифидобактерий на 5-е сутки составляла 50%, а низкое содержание лактобактерий было у 60% пациентов. У 50% пациентов II-б группы было выявлено повышение титра *Klebsiella spp.*, при повторном исследовании их титр был высоким у 30% больных. Золотистый стафилококк был выявлен у 40% больных этой группы. Через 5 дней он повторно был обнаружен у 30% пациентов. Снижение концентрации эшерихий с НФА было обнаружено исходно в 60% наблюдений, а на следующем этапе исследования – в 50% случаев. Избыточный рост *Candida spp.* при первом исследовании наблюдался у 3 пациентов, впоследствии повышенные титры дрожжеподобных грибов у них отсутствовали.

Таким образом, результаты исследования показали, что у больных всех групп как при ОРВ, так и при ОПФП исходно отмечались признаки дисбактериоза, проявлявшиеся в уменьшении содержания в пробах фекалий молочнокислой флоры и типичных эшерихий на 1–2 порядка и увеличении титров условно-патогенных видов свыше 10^5 КОЕ/г. Кроме того, в 8–40% случаев в различных группах были обнаружены *S. aureus*, которых в норме не должно быть. Выявленные изменения микробного состава фекалий соответствовали II–III стадии по классификации дисбактериозов [26].

В группах больных, которым проводили КЛ, на 5-е сутки регистрировали значительное снижение исходно повышенного титра условно-патогенных микроорганизмов вплоть до их исчезновения. Наряду с этим, на 5-й день после КЛ на 50–71,4% при ОРВ и на 66,7% при ОПФП уменьшился удельный вес пациентов, имевших исходно сниженный титр лактофлоры. Из этого следует, что у этой части больных содержание нормальной микрофлоры в период 5 дней после КЛ увеличилось и достигло нормальных значений.

Результаты исследования кишечной проницаемости показали, что у всех наблюдавшихся пациентов при ОРВ и ОПФП соотношение *L/M* до начала лечения было повышенным по отношению к референтному значе-

нию: в подгруппах I-а и II-а (ОРВ) это было превышение в 4,3 и 4,4 раза, а в подгруппах I-б и II-б (ОПФП) — в 3,8 раза и 4,9 раза соответственно. На этом основании можно сделать вывод о том, что кишечная проницаемость была значительно повышена при статистически значимом различии в сравнении с референтным значением ($p<0,05$).

Через 5 суток у больных, получавших КЛ, кишечная проницаемость при ОРВ (подгруппа I-а) уменьшилась на 15,4%, а при ОПФП (подгруппа I-б) — на 19,8%. В то же время у больных с ОРВ (подгруппа II-а), получавших стандартное лечение, избыточная кишечная проницаемость уменьшилась лишь на 1%, а при отравлении ПФП (подгруппа II-б) этот показатель продолжал увеличиваться, и через 5 суток превысил исходное значение на 11,4%.

В результате изучения кишечной транслокации было установлено, что концентрация эндотоксина в крови больных с ОПФП превышала норму более чем в 10 раз (рис. 1). Во время КЛ и в последующие сутки обнаружено снижение этого показателя в 2 раза ($p<0,05$). Полученные результаты показали, что промывание кишечника сопровождается значительным падением уровня эндотоксина в крови.

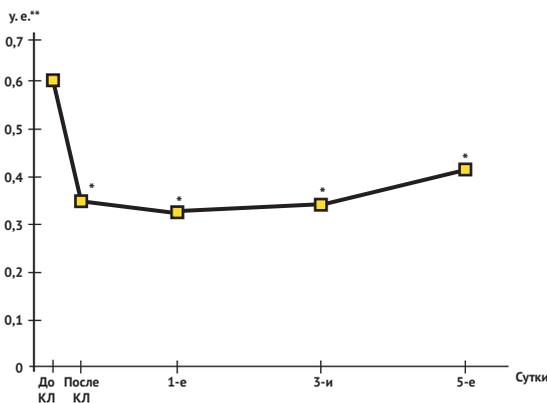


Рис. 1. Динамика концентрации эндотоксина в крови больных с сочетанным отравлением психофармакологическими препаратами в процессе кишечного лаважа (КЛ) ($n=23$)

Примечания: * — статистически значимое отличие от исходного показателя ($p<0,01$ по Уилкоксоу); ** — норма до 0,06 EU/ml

Fig. 1. Dynamics of endotoxin concentration in the blood of patients with combined poisoning by psychopharmacological drugs during intestinal lavage (KL) ($n=23$)

Notes: * — statistically significant difference from the original indicator ($p<0,01$, according to the Wilcoxon test); ** — normal values up to 0.06 EU/ml

Таблица 4

Динамика интегральных показателей интоксикации (ЛИИ и ИСН) на фоне кишечного лаважа при тяжелом отравлении психофармакологическими препаратами ($n=102$)

Table 4

Dynamics of integral indexes of intoxication (LI and NSI) against the background of intestinal lavage in severe poisoning by psychopharmacological drugs ($n=102$)

Показатели	Норма	Значения показателей до и после кишечного лаважа			
		до КЛ	$\Delta, \%^1$	после КЛ	$\Delta, \%^2$
ЛИИ, отн. ед.	1,0 \pm 0,5	6,3 \pm 0,7 ¹	530	3 \pm 0,6 ²	- 52,4
ИСН, отн. ед.	0,06 \pm 0,02	0,143 \pm 0,03 ¹	138,3	0,042 \pm 0,009 ²	- 70,6

Примечания: ¹ — статистически значимое отличие исходного показателя от нормы; ² — статистически значимое отличие от исходного показателя ($p<0,05$ по критерию Стьюдента); $\Delta, \%^1$ — по сравнению с нормой; $\Delta, \%^2$ — по сравнению с исходным показателем. ИСН — индекс сдвига нейтрофилов; КЛ — кишечный лаваж; ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации

Notes: ¹ — statistically significant difference between the initial indicator and the norm; ² — statistically significant difference from the original indicator ($p<0,05$ according to Student's test); $\Delta, \%^1$ — compared to the norm; $\Delta, \%^2$ — compared to the original indicator. ИСН — neutrophil shift index; КЛ — intestinal lavage; ЛИИ — leukocyte intoxication index

Результаты изучения влияния КЛ на состояние гематологических индексов интоксикации при ОПФП представлены в табл. 4.

Из таблицы видно, что исходные уровни ЛИИ и ИСН превышали норму соответственно в 6,3 и 2,4 раза. После КЛ происходило улучшение интегральных показателей интоксикации (снижение значений ЛИИ и ИСН более чем на 52% и 70% соответственно), что свидетельствовало об уменьшении выраженности эндогенной интоксикации.

В табл. 5 представлена динамика интегральных показателей интоксикации в группе сравнения при тяжелом отравлении ПФП.

Как видно из таблицы, исходное значение ЛИИ в группе превышало норму в 6 раз. В течение последующих суток этот показатель продолжал расти. Лишь на 3-и сутки появилась тенденция к его снижению, а на 5-е сутки он стал ниже в 1,7 раза по отношению к исходному состоянию при статистически значимом различии показателей ($p<0,05$). Исходное значение ИСН в группе сравнения превышало норму более чем в 2 раза. Через одни сутки этот показатель возрос в 3 раза, а затем началось его снижение до исходного значения к 5-м суткам.

Таблица 5

Динамика интегральных показателей интоксикации (ЛИИ и ИСН) на этапах обследования группы сравнения больных с тяжелым сочетанным отравлением психофармакологическими препаратами ($n=50$)

Table 5

Dynamics of integral indexes of intoxication (LI and NSI) at the stages of examination of the comparison group of patients with severe combined poisoning by psychopharmacological drugs ($n=50$)

Этапы исследований	Показатели			
	ЛИИ (норма 1,0 \pm 0,5 отн.ед.)	$\Delta, \%$	ИСН (норма 0,06 \pm 0,02 отн.ед.)	$\Delta, \%$
Исходный	6,1 \pm 1,1 ¹	510	0,13 \pm 0,04 ¹	117
Через 1 сутки	7,4 \pm 1,6	640	0,18 \pm 0,05	200
Через 3 суток	5,2 \pm 0,8	420	0,17 \pm 0,07	183,3
Через 5 суток	3,5 \pm 0,4 ²	250	0,12 \pm 0,03	100

Примечания: ¹ — статистически значимое отличие исходного показателя от нормы; ² — статистически значимое отличие от исходного показателя ($p<0,05$ по критерию Стьюдента); $\Delta, \%$ — по сравнению с нормой. ИСН — индекс сдвига нейтрофилов; ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации

Notes: ¹ — statistically significant difference between the initial indicator and the norm; ² — statistically significant difference from the original indicator ($p<0,05$ according to Student's test); $\Delta, \%$ — compared to the norm. ИСН — neutrophil shift index; ЛИИ — leukocyte intoxication index

Таблица 6

Частота пневмонии и летальность при изучаемых нозологических формах в исследуемых и группах сравнения

Table 6

Incidence of pneumonia and mortality in the researched nosological forms in the study and comparison groups

Нозологическая форма	Группы больных	Число больных	Частота пневмонии (абс.) %	<i>p</i>	Летальность при пневмонии (абс.) %	<i>p</i>
ОПФП	Исследуемая	122	(32) 26,2	0,001*	(2) 6,25*	0,000*
	Сравнения	50	(27) 54,0		(12) 44,4	
ВОМ	Исследуемая	330	(28) 8,5	0,006**	0	-
	Сравнения	245	(39) 15,9		(2) 5,1	
ОРВ	Исследуемая	170	(12) 7,1	0,006*	0	-
	Сравнения	155	(27) 17,4		(2) 7,4	
АлД	Исследуемая	33	(3) 9,1	0,004*	0	-
	Сравнения	19	(17) 89,5		(3) 17,6	

Примечания: * – статистически значимое отличие от показателя группы сравнения ($p < 0,05$) по критерию точной вероятности Фишера; ** – по критерию χ^2 . АлД – алкогольный делирий; ВОМ – внутривенное отравление метадонном; ОПФП – отравление психофармакологическими препаратами; ОРВ – отравление разъедающими веществами

Notes: * – statistically significant difference from the indicator of the comparison group ($p < 0,05$ according to the Fisher exact probability criterion; ** – according to the χ^2 criterion. АлД – alcoholic delirium; ВОМ – intravenous methadone poisoning; ОПФП – poisoning by psychopharmacological drugs; ОРВ – poisoning by corrosive substances

Таким образом, при тяжелом ОПФП исходно высокие значения интегральных показателей интоксикации существенно снижались на фоне КЛ к моменту его окончания, в то время как на фоне стандартных методов лечения подобная динамика наблюдалась лишь к 5-м суткам.

В табл. 6 представлена сравнительная характеристика частоты пневмонии и летальности при ней в группах больных.

Из таблицы следует, что включение КЛ, обеспечивающего тотальное очищение ЖКТ, в комплекс лечения больных способствует снижению частоты развития пневмонии при отравлении ПФП в 2,1; ВОМ – в 1,9; ОРВ – в 2,4, а при АлД – в 9,8 раза. Различия показателей частоты развития пневмонии в наблюдаемых и соответствующих группах сравнения имели статистическую значимость. Примечательным является то, что при отравлении ПФП в наблюдаемой группе летальность оказалась более чем в 7 раз ниже, чем в группе сравнения при статистически значимом различии. При ОРВ и ВОМ, а также АлД в наблюдаемых группах больных смертельных исходов от пневмонии не было, в то время как в группах сравнения летальность от них составила 5,1 при ВОМ, 7,4 – при ОРВ и 17,6% – при АлД.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пневмония как осложнение острых отравлений развивается в период от нескольких часов до 5–7 суток после приема яда [5].

Наряду с общепринятой точкой зрения на этиопатогенез пневмонии как осложнения критических состояний существует гипотеза, согласно которой контаминация внутренних органов, в том числе легких, может происходить из кишечника при увеличении проницаемости его стенки для патогенных образований.

Пищеварительный тракт, являясь связующим звеном между организмом и внешней средой, выполняет не только пищеварительную и транспортную, но и защитную функции и осуществляет роль селективного барьера на пути потока химических веществ из ЖКТ во внутреннюю среду. Способность пропускать в кровь и лимфу полезные вещества и блокировать вредные реализуется благодаря сложной анатомо-функ-

циональной системе кишечного барьера, состояние которого характеризуется «физиологической кишечной проницаемостью». «Кишечный барьер» состоит из трех морфофункциональных систем: преэпителиального, эпителиального и постэпителиального барьеров. Повышение проницаемости кишечной стенки означает переход процесса массообмена из физиологического в патологическое состояние, при котором становится возможной массивная транслокация микробных клеток, их фрагментов и других патологических агентов – PAMPs (патоген-ассоциированные молекулярные структуры: ЛПС, бактериальная ДНК и РНК, флагеллин, липотейхоевая кислота, липопептиды, пептидогликан и (1→3)- β -D-глюкан) из кишки во внутреннюю среду [29–32]. Этот феномен получил название и широко используется в зарубежной литературе как термин *"the leaky gut syndrome"* – «синдром протекающей, или дырявой кишки» [33]. R.D. Berg (1985) дал определение транслокации как миграции жизнеспособных бактерий из ЖКТ через слизистую оболочку в лимфу и кровь, а затем во внутренние органы макроорганизма, например, мезентеральные лимфоузлы, печень, селезенку и др. [34].

О несостоятельности кишечного барьера чаще говорят при наличии синдрома кишечной недостаточности (СКН), а также иммунодепрессивных состояниях организма [35, 36]. Ключевыми элементами СКН выступают парез ЖКТ и синдром избыточного бактериального роста (СИБР) условно-патогенной микрофлоры на фоне элиминации нормофлоры (бифидум- и лактобактерий). Причины СКН многофакторные. К неспецифическим факторам относятся ишемия кишечной стенки и гипоксия эпителиоцитов с образованием неокклюзионных инфарктов кишки (НИК), повреждением архитектоники ее слизистой оболочки [37]. По литературным данным, патогенез НИК связывают с ангиоспазмом, в том числе вызванным ятрогенной гиперкатехолаемией, уменьшением перфузионного давления в артериальной системе кишки, гиповолемией и гемоконцентрацией [38, 39]. НИК составляет 44% от всех сосудистых поражений кишечника [23].

В местах повреждения эпителиоцитов нарушается механизм селективного обмена веществ между энтеральной и внутренней средой, то есть нарушается функция пре- и эпителиального барьеров. В случа-

ях иммунодефицита оказывается несостоятельным и третий (постэпителиальный, или лимфоцитарный) барьер, следствием чего является неконтролируемый макроорганизмом поток *PAMPs*, имеющих «кишечное происхождение», в лимфу и кровь. В результате этого биологически активные вещества, в том числе эндотоксин грамотрицательных бактерий, попадая в кровотоки, запускают системную воспалительную реакцию (СВР), следствием которой являются органнне инфекционно-воспалительные процессы с последующим развитием полиорганной недостаточности [16].

В условиях кишечной недостаточности и изменений в микросреде кишечника происходят сдвиги в составе кишечной микробиоты, которые характеризуются прежде всего уменьшением количества молочнокислых бактерий и одновременным увеличением числа условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, которые, посылая и воспринимая сигнальные молекулы, «способны» определять величину своей популяции [40]. Когда численность условно-патогенных бактерий, таких как *Proteus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Clostridia* и др., увеличиваясь, достигает определенного значения, происходит изменение их качественных характеристик: повышаются вирулентность и инвазивность путем перегруппировки их генов [40]. Усиление агрессивности и экспансивности, с одной стороны, и ослабление кишечного барьера, с другой стороны, позволяют патогенам преодолеть колонизационную резистентность мукозной флоры и осуществить прорыв в кровотоки воротной вены. Если им удастся преодолеть следующий барьер в виде макрофагов печени, они попадают в капиллярную сеть легких, где встречаются с легочными макрофагами.

Легкие, являясь одним из барьеров в оси «кишечник—системный кровоток», выполняя роль физиологического фильтра, естественным образом задерживают патологические вещества на пути их транслокации из кишечника с активацией легочных макрофагов и резким увеличением пула свободных радикалов и провоспалительных цитокинов — факторов, вызывающих повреждение и воспаление легочной ткани [39, 41]. Риск развития такого процесса повышается на фоне вентиляционных, гемодинамических и гемореологических нарушений.

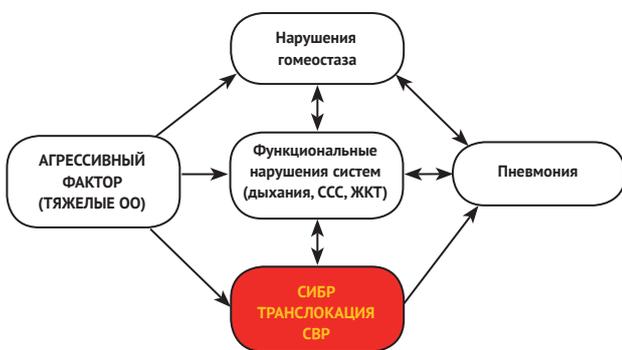


Рис. 2. Причинно-следственные связи в патогенезе пневмонии при критических состояниях, ассоциированных с экзо- и эндотоксикозом. Примечания: ОО — острое отравление; ССС — сердечно-сосудистая система; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; СИБР — синдром избыточного бактериального роста; СВР — системная воспалительная реакция

Fig. 2. Cause-and-effect relationships in the pathogenesis of pneumonia in critical conditions associated with exo- and endotoxemia
Notes: OO — acute poisoning, ССС — cardiovascular system, ЖКТ — gastrointestinal tract, СИБР — bacterial overgrowth syndrome, СВР — systemic inflammatory response

На рис. 2 представлена схема причинно-следственной связи в патогенезе пневмонии при критическом состоянии.

На рисунке видно, что среди причин, влияющих на развитие пневмонии, фигурируют такие факторы как: функциональные нарушения внешнего дыхания, системы кровообращения и ЖКТ (парез и синдром повышенной кишечной проницаемости). Из этого становится очевидным, что для профилактики пневмонии и ее разрешения необходимо принимать во внимание все факторы, способствующие ее развитию.

Так сложилось, что традиционно в критических состояниях в первую очередь уделяется внимание устранению нарушений со стороны жизненно важных систем — дыхательной и сердечно-сосудистой, что безусловно оправдано. Однако, наряду с этим, неотложные лечебные мероприятия по восстановлению функций ЖКТ при критических состояниях не стали еще общепринятой нормой и, тем более, стандартом. С одной стороны, это связано с недооценкой роли нарушений ЖКТ в этиопатогенезе пневмонии, а с другой стороны, до настоящего времени отсутствовало доступное эффективное средство санации всего кишечника. Многолетнее использование КЛ при ОО доказывает его пригодность в качестве такого средства даже при условии пареза ЖКТ. В работе О.Б. Лукьянец и соавт. (2022) представлены результаты эффективного разрешения СКН — восстановления барьерной функции кишки, а также пищеварительно-транспортных, моторно-эвакуаторных процессов ЖКТ и нормализации микробиоценоза с помощью КЛ у пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии [42].

Разноплановое изучение механизмов лечебных эффектов КЛ на протяжении многих лет позволило установить, что он вызывает целый ряд саногенетических эффектов, из которых к наиболее значимым, в контексте обсуждаемой темы, можно отнести следующие: очищение полости кишечника — удаление массы токсикантов и биологически активных веществ, следствием чего является уменьшение потока *PAMPs* в системный кровоток в ближайшем периоде после КЛ (до первого приема пищи); коррекция нарушений водно-электролитного и кислотно-основного баланса, гемодилюция, улучшение центральной гемодинамики и микроциркуляции [43]; восстановление пропульсивной функции ЖКТ с устранением СИБР, уменьшением проницаемости кишечной стенки и потока патологических агентов в системный кровоток в постпрандиальном периоде спустя 5 суток после КЛ.

На рис. 3 представлена схема саногенетического механизма КЛ в профилактике и лечении пневмонии.

На рисунке видно, что КЛ запускает каскад процессов саногенеза. В первую очередь к ним относится устранение первопричины всех нарушений в организме — экзотоксикоза. Первостепенное значение в этом каскаде принадлежит очищению кишечника от токсикантов и *PAMPs*, в том числе ЛПС. Нами было выявлено, что исходно высокая концентрация ЛПС в крови больных с ОПФП резко снижается после КЛ — на 52% от исходного уровня. Наряду с этим одновременно происходит коррекция нарушений микробиоценоза путем элиминации условно-патогенной и патогенной флоры при одновременном восстановлении пула нормофлоры за счет ее мукозной части, численность которой после КЛ увеличивается, а значит, повыша-

ется ее колонизационная резистентность, блокирующая рост и транслокацию условно-патогенной флоры. Элиминация эндотоксина из крови и его продуцента — условно-патогенной грамотрицательной флоры из ЖКТ в результате КЛ с большой долей вероятности способствует редукции СВР, а, следовательно, снижению риска развития пневмонии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Собственные наблюдения и анализ литературных источников и результатов показали, что при различных нозологических формах острых отравлений наиболее частым осложнением является пневмония. Нами было установлено, что на фоне различных по своей химической природе и характеристикам нозологических форм отравлений, таких как ОПФП и ОРВ, общим для них проявлением оказались дисбактериоз кишечника и повышение сверх нормы проницаемости кишечной стенки. При этом был обнаружен в крови (больных с ОПФП) эндотоксин грамотрицательных бактерий в концентрации, десятикратно превышающей норму. Эти процессы сопровождались повышением гематологических индексов интоксикации.

В этих условиях применение КЛ способствовало устранению дисбактериоза кишечника путем удаления из ЖКТ полостной и в ее составе условно-патогенной флоры, уменьшению патологической проницаемости кишечного барьера и резкому снижению концентрации эндотоксина в крови и гематологических индексов интоксикации. Между этими процессами просматривается ассоциативная связь, как и с фактом снижения частоты пневмонии и тяжести ее течения. Примечательным является то, что у больных групп сравнения мы не наблюдали таких выраженных позитивных сдвигов изучаемых показателей, различия которых в наблюдаемых и группах сравнения имели статистическую значимость. Таким образом, можно сделать заключение, что развитие пневмонии при отравлениях имеет тесную связь с функциональными нарушениями ЖКТ, а КЛ прерывает эту связь и, как следствие, обеспечивает профилактику либо разрешение пневмонии.

Настоящим исследованием авторы надеются привлечь внимание научной общественности к появлению новой парадигмы в вопросах патогенеза инфекционно-воспалительных осложнений острых отравлений и сопровождающего их эндотоксикоза. Взгляд на проблему с новых позиций позволяет эффективно предупреждать и бороться с такого рода осложнениями.

ВЫВОДЫ

1. При отравлениях психофармакологическими препаратами и разъедающими веществами развивается дисбактериоз кишечника в виде уменьшения популяции молочнокислых бактерий на 1–2 порядка и увеличения содержания условно-патогенной флоры свыше 10^5 КОЕ. В результате кишечного лаважа происходит восстановление нормальной численности микрофлоры кишечника: удельный вес больных с отравлением разъедающими веществами с исходно сниженным титром бифидо- и лактобактерий фекалий уменьшается на 5-й день после кишечного лаважа соответственно в 3,5 и 2 раза, тогда как в группе сравнения в тот же срок эти показатели составляют 1,5 и 1,2 раза в сравнении с исходными значениями. Удельный вес пациентов с отравлением психофарма-

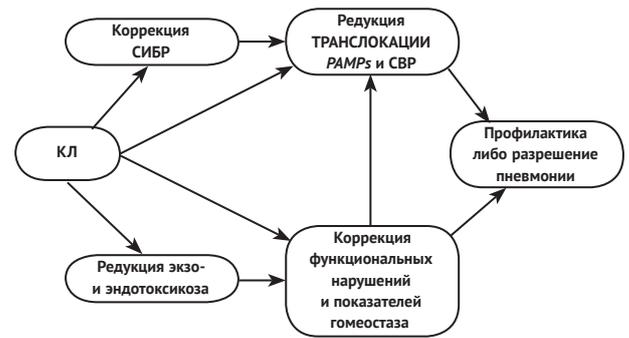


Рис. 3. Саногенетический механизм кишечного лаважа в профилактике и лечении пневмонии как осложнения острых отравлений

Примечания: КЛ — кишечный лаваж; СИБР — синдром избыточного бактериального роста; СВР — системная воспалительная реакция; РАМРs — патоген-ассоциированные молекулярные структуры
 Fig. 3. Sanogenetic mechanism of intestinal lavage in the prevention and treatment of pneumonia as a complication of acute poisoning
 Notes: КЛ — intestinal lavage, СИБР — bacterial overgrowth syndrome, СВР — systemic inflammatory response, РАМРs — Pathogen-associated molecular patterns

кологических препаратами, имеющих исходно сниженный титр бифидо- и лактобактерий, уменьшается в 3 раза на 5-е сутки после кишечного лаважа при статистически значимом различии показателей ($p < 0,05$). В группе сравнения в тот же срок эти же показатели меньше лишь в 1,2 и 1,3 раза в сравнении с исходными значениями.

2. Отравления психофармакологическими препаратами и разъедающими веществами сопровождаются патологическим статистически значимым ($p < 0,05$) повышением проницаемости кишечного барьера в 3,8–4,9 и 4,3–4,4 раза соответственно. Кишечный лаваж обеспечивает эффективное очищение желудочно-кишечного тракта (до чистых промывных вод) и способствует уменьшению избыточной проницаемости кишечного барьера в 1,2 раза (отравления разъедающими веществами) и 1,25 раза (отравления психофармакологическими препаратами). В то же время в группе сравнения при отравлении психофармакологическими препаратами кишечная проницаемость продолжает нарастать в течение последующих 5 суток и превышает исходное значение на 11,4%.

3. При отравлении психофармакологическими препаратами зарегистрировано 10-кратное превышение референтного значения содержания в крови эндотоксина грамотрицательных бактерий, при этом отмечается повышение лейкоцитарного индекса интоксикации в 6, а индекса сдвига нейтрофилов в 2 раза. В результате кишечного лаважа исходно высокий уровень эндотоксина в крови уменьшается в 2 раза, при этом отмечается снижение лейкоцитарного индекса интоксикации и индекса сдвига нейтрофилов в 2,1 и 3,4 раза соответственно при статистически значимом отличии от исходного показателя ($p < 0,05$).

4. В группах больных, получивших кишечный лаваж, наблюдается снижение частоты пневмонии в 1,9–9,8 раза и риска смертельного исхода при пневмонии в 7 раз при тяжелом отравлении психофармакологическими препаратами, а при отравлениях разъедающими веществами и метадоном, а также алкоголем делирии — до нулевого значения. Различия показателей в наблюдаемых и соответствующих группах сравнения имеют статистическую значимость ($p < 0,05$).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. *Острые отравления: руководство для врачей*. Москва: Медицина; 2000.
- Лодягин А.Н., Ливанов Г.А., Николаева И.П., Батоцыренов Б.В., Шестова Г.В., Федичева Н.С. и др. Острая дыхательная недостаточность при острых отравлениях веществами нейротропного действия. *Общая реаниматология*. 2008;4(3):30–35.
- Ливанов Г.А., Шестова Г.В., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н. Роль легочной гипергидратации в патогенезе острого повреждения легких при тяжелых отравлениях ядами нейротропного действия. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2011;(3):92–99.
- Ильяшенко К.К., Лужников Е.А. *Токсическое поражение дыхательной системы при острых отравлениях*. Москва: Медпрактика – М; 2004.
- Искандаров А.И. Токсикометрическая оценка пневмоний и острой дыхательной недостаточности при отравлениях. *Судебно-медицинская экспертиза*. 1993;36(3):23–25.
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21(8):510–515. PMID:10968716 <https://doi.org/10.1086/501795>
- Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Белоцерковский Б.З., Гельфанд Е.Б., Алексеева Е.А., Никольский В.Е. Нозокомиальная пневмония в отделениях интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология*. 1999;(3):38–46.
- Маев И.В., Бусаров Г.А., Андреев Н.Г. *Госпитальные пневмонии*. Москва; 2002.
- Медицинский справочник болезней. Болезни органов дыхания. Пневмония. URL: https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevaniya_pulmonologiya/pneumonia [Дата обращения 13.05.2024]
- Батоцыренов Б.В., Ливанов Г.А., Мартынова Е.И., Лодягин А.Н., Антонец Е.В., Шестова Г.В. Коррекция нарушений иммунной системы при острых отравлениях, осложненных пневмонией. *Общая реаниматология*. 2007;(3):81. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2007-3-81>
- Bezanson JL, Kinney M. Analysis of factors related to the development of ventilator-associated pneumonia: use of existing databases. *Am J Crit Care*. 2001;10(1):68. PMID: 11153188
- Парахонский А.П. Нарушения иммунной системы у больных пневмонией и методы их коррекции. *Современные наукоёмкие технологии*. 2005;(1):116–117.
- Караулов А.В. Иммунология внебольничных пневмоний. В кн.: Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. *Пневмония*. Москва: Экономика и информатика; 2002. с. 67–92.
- 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.
- Толстокишечная детоксикация и метаболическая коррекция: метод пособие для врачей*. Санкт-Петербург: Изд-во СПб МАПО; 1995.
- Савельев В.С. (ред.) *Синдром кишечной недостаточности в экстренной хирургии органов брюшной полости: усовершенствованная медицинская технология*. Москва: МАКС Пресс; 2006.
- Hartl WH, Jauch KW. [Abdominal infection: surgical domain]. *Chirurg*. 2006;Suppl:33–34. PMID: 16802425
- Михайлова З.Ф., Лазебник Л.Б., Парфенов А. И. Бронхолегочные поражения при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. *Терапевтический архив*. 2010;(3):61–64.
- Костюченко А.Л., Костин Э.Д., Курьегин А.А. *Энтеральное искусственное питание в интенсивной медицине*. Санкт-Петербург: Специальная литература; 1996.
- Белобородова Н.В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2012;8(4):42–54.
- Липополисахариды грамотрицательных бактерий. URL: <http://rgronix.ru/lipopolisaharidy-gramotricatelnih-bakterij> [Дата обращения 13.05.2024]
- Опарина О.Н. Биологические свойства эндотоксина кишечной микрофлоры. *Современные научные исследования и инновации*. 2014;(1). URL: <https://web.snauka.ru/issues/2014/01/31034?ysclid=llc7bnwscy907849452> [Дата обращения 13.05.2024]
- Зимина Л.Н., Михайлова Г.В., Барина М.В., Павленко Е.Ю., Полозов М.А., Попов С.В., и др. Морфологические аспекты острых отравлений азалаптином. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2008;(3): 8–10.
- Лейдерман И.Н., Сенцов В.Г., Воронцов С.В. Феномен повышенной кишечной проницаемости как проявление синдрома кишечной недостаточности (СКН) у больных с отравлениями прижигающими жидкостями средней и тяжелой степени. *Интенсивная терапия*. 2008;(2). URL: <http://icj.ru/journal/number-2-2008/158-phenomen-povyshennoy-kishechnoy-pronicaemosti-kak-proyavlenie-sindroma-kishechnoy-nedostatocnosti-skhn-u-bolnyh-s-otravleniyami-prizhigajushimi-zhidkostyami-sredney-i-tyazhelyj-stepeni.html>
- Delirium rating scal –R–98 (DRS-R-98). URL: <https://dementiaresearch.org.au/wp-content/uploads/2016/06/DRS-R-98-Form.pdf> [Дата обращения 13.05.2024]
- Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». Приказ Минздрава РФ от 9 июня 2003 г. № 231. URL: <https://base.garant.ru/4179500/?ysclid=llc3gwssab161762958> [Дата обращения 13.05.2024]
- Johnston SD, Smye M, Watson RG, McMillan SA, Trimble ER, Love AH. Lactulose-mannitol intestinal permeability test: a useful screening test for adult coeliac disease. *Ann Clin Biochem*. 2000;37(Pt 4):512–519. PMID: 10902869 <https://doi.org/10.1177/000456320003700413>
- Евдокимова Н.В., Спиридонова Т.Г., Черненко Т.В. Липополисахариды (эндотоксины) грамотрицательных бактерий как маркеры бактериемии и септического состояния у пациентов с ожогами. *Медицина критических состояний*. 2009;(5):47–51.
- Silva-Gomes S., Decout A., Nigou J. Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs). In: Parnham MJ. (ed.) *Compendium of Inflammatory Diseases*. Birkhäuser Basel; 2020. Available at: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-0348-0620-6_35-1 [Accessed 13.05.2024]
- Копылов В.А., Никитенко В.И., Захаров В.В., Бородин А.В., Симоненко Е.В., Фомина М.В. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2001;(2):63–66.
- Третьяков Е.В., Варганов М.В., Никифорова Е.Е. Современный взгляд на кишечную транслокацию бактерий как основную причину гнойно-септических осложнений при деструктивном панкреатите. *Успехи современного естествознания*. 2013;(9):78–80.
- Трухан Д.И., Чусова Н.А. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости кишечника в реальной клинической практике. *Терапия*. 2020;(8):174–185. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.8.174-185>
- Usuda H, Okamoto T, Wada K. Leaky Gut: Effect of Dietary Fiber and Fats on Microbiome and Intestinal Barrier/ Haruki Usuda, Takayuki Okamoto and Koichiro Wada. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7613. PMID:34299233 <https://doi.org/10.3390/ijms22147613>
- Berg RD. Bacterial translocation from the intestines. *Jikken Dobutsu*. 1985;34(1):1–16. PMID: 3987819 https://doi.org/10.1538/expanim1978.34.1_1
- Ермолов А.С., Попова Т.С., Пахомова Г.В., Утешев Н.С. *Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике)*. Москва: МедЭксперт-Пресс; 2005.
- Дремина Н.Н., Чепурных Е.Е., Фалеева Т.В., Сурыгина И.А. Бактериальная транслокация при перитоните. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(6). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28251> [Дата обращения 13.05.2024]
- Nault JC, Mégarbane B, Théodore J, Deye N, Nemeth J, Valleu P, et al. Poisoning-related bowel infarction: Characteristics and outcomes. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47(5):412–418. PMID: 19492932 <https://doi.org/10.1080/15563650902922607>
- Küçükaydin M, Kocaoglu C, Köksal F, Konaş O. Detection of intestinal bacterial translocation in subclinical ischemia-reperfusion using the polymerase chain reaction technique. *J Pediatr Surg*. 2000;35(1):41–43. PMID: 10646771 [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(00\)80010-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(00)80010-x)
- Miyashita M, Onda M, Matsuda T, Moriyama Y, Takizawa T, Kim DY, et al. [Endotoxin-induced lung injury – the role of leukocytes and oxidants]. *Kokyu To Junkan*. 1989;37(1):65–70. (In Jap.) PMID: 2734494.
- Шендеров Б.А. *Медицинская микробная экология и функциональное питание: в 3-х т. Т. I: Микрофлора человека и животных и ее функции*. Москва: ГРАИТЪ; 1998.
- Souza AL Jr, Poggetti RS, Fontes B, Birolini D. Gut ischemia/reperfusion activates lung macrophages for tumor necrosis factor and hydrogen peroxide production. *J Trauma*. 2000;49(2):232–236. PMID: 10963533 <https://doi.org/10.1097/00005373-200008000-00008>
- Лукьянец О.Б., Петрова М.В., Яковлева А.В., Шестопалов А.Е. Роль кишечного лаважа в нормализации функций желудочно-кишечного тракта у пациентов в хроническом критическом состоянии. *Клиническое питание и метаболизм*. 2022;3(3):132–139. <https://doi.org/10.17816/clinutr111148>
- Маткевич В.А., Поцхверия М.М., Симонова А.Ю., Суходолова Г.Н., Белова М.В., Биткова Е.Е. Коррекция нарушений параметров гомеостаза с помощью солевого энтерального раствора при острых отравлениях психофармакологическими препаратами. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2020;9(4):551–563. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-4-551-563>

REFERENCES

- Luzhnikov EA, Kostomarov IG. Ostrye otravleniya. Moscow: Meditsina Publ.; 2000. (In Russ.)
- Lodyagin AN, Livanov GA, Nikolayeva IP, Batotsyrenov BV, Shestova GV, Fedicheva NS, et al. Acute Respiratory Failure in Acute Poisoning by Neurotropic Substances. *General Reanimatology*. 2008;4(3):30. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2008-3-30>
- Livanov GA, Shestova GV, Batotsyrenov BV, Lodyagin AN, Ivanova TM, Sizova KV. Role of Pulmonary Hyperhydration in Pathogenesis of Acute Lung Injury in Heavy Poisoning by Neurotropic Agents. *Extreme medicine*. 2011;(3):92–99. (In Russ.)
- Il'yashenko KK, Luzhnikov EA. Toksicheskoe porazhenie dykhatel'noy sistemy pri ostrykh otravleniyakh. Moscow: Medpraktika–M Publ.; 2004. (In Russ.)
- Iskandarov AI. A toxicometric assessment of pneumonias and acute respiratory failure in poisonings. *Sud Med Ekspert*. 1993;36(3):23–25. PMID: 8378975. (In Russ.)
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21(8):510–515. PMID:10968716 <https://doi.org/10.1086/501795>
- Gel'fand BR, Gologorskii VA, Belotserkovskii BZ, Gel'fand EB, Alekseeva EA, Nikol'skii VE. Nosocomial pneumonia in intensive care units (review of the literature). *Anesteziol Reanimatol*. 1999;(3):38–46. (In Russ.)
- Maev IV, Busarov GA, Andreev NG. Gospital'nye pnevmonii. Moscow; 2002. (In Russ.)
- Meditsinskiy spravochnik bolezney. Bolezni organov dykhaniya. Pnevmoniya. Available at: https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevaniya_pulmonology/pnevmonia [Accessed May 13, 2024]
- Batotsyrenov BV, Livanov GA, Martynova YeI, Lodyagin AN, Antonevich YeV, Shestova GV. Correction of Immunological Disorders in Acute Pneumonia-Complicated Intoxications. *General Reanimatology*. 2007;3(3):81. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2007-3-81>
- Bezanson JL, Kinney M. Analysis of factors related to the development of ventilator-associated pneumonia: use of existing databases. *Am J Crit Care*. 2001;10(1):68. PMID: 11153188
- Parakhonskiy AP. Narusheniya immunnnoy sistemy u bol'nykh pnevmoniy i metody ikh korrektsii. *Modern high technologies*. 2005;(1):116–117. (In Russ.)
- Karaulov AV. Immunologiya vnebol'nichnykh pnevmoniy. In: Chuchalin AG, Sinopal'nikov AI, Chernekhovskaya NE. *Pnevmoniya*. Moscow: Ekonomika i informatika Publ.; 2002: 67–92. (In Russ.)
- Protsenko DN, Gel'fand BR, Yakovlev SV, Ramishvili VSh. Faktory riska razvitiya i neblagopriyatnogo iskhoda nozokomial'noy pnevmonii, svyazannoy s iskusstvennoy ventilyatsiyey legkikh, u bol'nykh tyazhelyo travmoy. *Infektsii i antimikrobnaya terapiya*. 2002;(4):143–146 (In Russ.)
- Tolstokishechnaya detoksikatsiya i metabolicheskaya korrektsiya. Saint Petersburg: Izd-vo SPb MAPO Publ.; 1995. (In Russ.)
- Savel'ev VS (ed.) *Sindrom kishhechnoy nedostatochnosti v ekstrennoy khirurgii organov bryushnoy polosti: usovershenstvovannaya meditsinskaya tekhnologiya*. Moscow: MAKS Press; 2006. (In Russ.)
- Hartl WH, Jauch KW. [Abdominal infection: surgical domain]. *Chirurg*. 2006;Suppl:33–34. PMID: 16802425
- Mikhailova ZF, Lazebnik LB, Parfenov AI. [Bronchopulmonary lesions in chronic inflammatory bowel diseases]. *Ter Arkh*. 2010;82(3):61–64. PMID: 20564926 (In Russ.)
- Kostyuchenko AL, Kostin ED, Kurygin AA. *Enter'al'noe iskusstvennoe pitanie v intensivnoy meditsine*. Saint Petersburg: Spetsial'naya literature Publ.;1996. (In Russ.)
- Beloborodova NV. Integration of Metabolism in Man and His Microbiome in Critical Conditions. *General Reanimatology*. 2012;8(4):42. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-42>
- Lipopolisakharidy gramotritsatel'nykh bakteriy. (In Russ.) Available at: <http://propionix.ru/lipopolisakharidy-gramotritsatel'nykh-bakterij> [Accessed May 13, 2024]
- Oparina ON. Biological Properties of the Endotoxin Derived from Gram-Negative Intestinal Bacteria. *Modern scientific researches and innovations*. 2014;(1). (In Russ.) Available at: <https://web.snauka.ru/issues/2014/01/31054?ysclid=llc7bnwdcy907849452> [Accessed May 13, 2024]
- Zimina LN, Mikhailova GV, Barinova MV, Pavlenko YeYu, Polozov MA, Popov SV, et al. Morphological Aspects of Acute Intoxication With Azaleptin. *Forensic Medical Expertise*. 2008;(3):8–10. (In Russ.)
- Leyderman IN, Sentsov VG, Vorontsov SV. Fenomen povyshennoy kishhechnoy pronitsaemosti kak proyavlenie sindroma kishhechnoy nedostatochnosti (SKN) u bol'nykh s otravleniyami prizhigayushchimi zhidkostyami sredney i tyazhelyo stepeni. *Intensivnaya terapiya*. 2008;(2). (In Russ.) Available at: <http://icj.ru/journal/number-2-2008/158-fenomen-povyshennoy-kishhechnoy-pronitsaemosti-kak-proyavlenie-sindroma-kishhechnoy-nedostatochnosti-skn-u-bolnyh-s-otravleniyami-prizhigayushchimi-zhidkostyami-sredney-i-tyazhelyo-stepeni.html> [Accessed May 13, 2024]
- Delirium rating scale–R–98 (DRS-R-98). Available at: <https://dementiaresearch.org.au/wp-content/uploads/2016/06/DRS-R-98-Form.pdf> [Accessed May 13, 2024]
- Otraslevoyy standart OST 91500.11.0004-2003 "Protokol vedeniya bol'nykh. Disbakterioz kishhechnika". Prikaz Minzdrava RF ot 9 iyunya 2003 g. No 231. (In Russ.) Available at: <https://base.garant.ru/4179500/?ysclid=llc3gwssab161762958> [Accessed May 13, 2024]
- Johnston SD, Smye M, Watson RG, McMillan SA, Trimble ER, Love AH. Lactulose-mannitol intestinal permeability test: a useful screening test for adult coeliac disease. *Ann Clin Biochem*. 2000;37(Pt 4):512–519. PMID: 10902869 <https://doi.org/10.1177/000456320003700413>
- Evdokimova NV, Spiridonova TG, Chernen'kaya TV. Lipopolisakharidy (endotoksiny) gramotritsatel'nykh bakteriy kak markery bakteriemi i septicheskogo sostoyaniya u patsientov s ozhogami. *Meditsina kriticheskikh sostoyaniy*. 2009; 5: 47–51. (In Russ.)
- Silva-Gomes S, Decout A, Nigou J. Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs). In: Parnham MJ. (ed.) *Compendium of Inflammatory Diseases*. Birkhäuser Basel; 2020. Available at: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-0348-0620-6_35-1 [Accessed May 13, 2024]
- Nikitenko VI, Zakharov VV, Borodin AV, Simonenko EV, Kopylov VA, Fomina MV. Rol' translokatsii bakteriy v patogeneze khirurgicheskoy infektsii. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2001;(2):63–66. (In Russ.)
- Tret'yakov EV, Varganov MV, Nifontova EE. Sovremennyy vzglyad na kishhechnuyu translokatsiyu bakteriy kak osnovnyuyu prichinu gnoyno-septicheskikh oslozhneniy pri destruktivnom pankreatite. *Advances in current natural sciences*. 2013;(9):78–80. (In Russ.)
- Trukhan DI, Chusova NA. Syndrome of increased Epithelial Permeability of the Intestine in Real Clinical Practice. *Therapy*. 2020;(8):174–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.8.174-185>
- Usuda H, Okamoto T, Wada K. Leaky Gut: Effect of Dietary Fiber and Fats on Microbiome and Intestinal Barrier/ Haruki Usuda, Takayuki Okamoto and Koichiro Wada. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7613. PMID:34299233 <https://doi.org/10.3390/ijms22147613>
- Berg RD. Bacterial translocation from the intestines. *Jikken Dobutsu*. 1985;34(1):1–16. PMID: 3987819 https://doi.org/10.1538/expanim1978.34.1_1
- Ermolov AS, Popova TS, Pakhomova GV, Uteshev NS. *Sindrom kishhechnoy nedostatochnosti v neotlozhnoy abdominal'noy khirurgii (ot teorii k praktike)*. Moscow: MedEkspert-Press Publ.; 2005. (In Russ.)
- Dremina NN, Chepurnykh EE, Fadeeva TV, Shurygina IA. Bacterial Translocation in Peritonitis. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;(6). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28251> [Accessed May 13, 2024]
- Nault JC, Mégarbane B, Théodore J, Deye N, Nemeth J, Valleur P, et al. Poisoning-related bowel infarction: Characteristics and outcomes. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47(5):412–418. PMID: 19492932 <https://doi.org/10.1080/15563650902922607>
- Küçükaydin M, Kocaoglu C, Köksal F, Konaş O. Detection of intestinal bacterial translocation in subclinical ischemia-reperfusion using the polymerase chain reaction technique. *J Pediatr Surg*. 2000;35(1):41–43. PMID: 10646771 [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(00\)80010-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(00)80010-x)
- Miyashita M, Onda M, Matsuda T, Moriyama Y, Takizawa T, Kim DY, et al. [Endotoxin-induced lung injury – the role of leukocytes and oxidants]. *Kokyu To Junkan*. 1989;37(1):65–70. (In Jap.) PMID: 2734494.
- Shenderov BA. *Meditsinskaya mikrobnaya ekologiya i funktsional'noe pitanie: in 3 vol. Vol. I: Mikroflora cheloveka i zhivotnykh i ee funktsii*. Moscow: GRANT™; 1998. (In Russ.)
- Souza AL Jr, Poggetti RS, Fontes B, Birolini D. Gut ischemia/reperfusion activates lung macrophages for tumor necrosis factor and hydrogen peroxide production. *J Trauma*. 2000;49(2):232–236. PMID: 10965533 <https://doi.org/10.1097/00005373-200008000-00008>
- Lukyanets OB, Petrova MV, Yakovleva AV, Shestopalov AE. Role of intestinal lavage in the normalization of the functions of the gastrointestinal tract in patients with chronic critical illness. *Clinical nutrition and metabolism*. 2022;3(3):132–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/clinutr111148>
- Matkevich VA, Potskhveriya MM, Simonova AYU, Sukhodolova GN, Belova MV, Bitkova EE. Management of Disorders of Homeostasis with Saline Enteral Solution in Acute Poisoning with Psychopharmacological Drugs. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2020;9(4):551–563. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-4-551-563>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Маткевич Виктор Анатольевич

доктор медицинских наук, научный консультант отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», доцент кафедры клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории токсикологии ФГБУ «ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России»;

<https://orcid.org/0000-0001-6765-6619>, matkevich@mail.ru;

25%: разработка концепции и дизайна исследования, структурирование текста и составление черновика рукописи

Ткешелашвили Тенгиз Теймуразович

заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для экстренной детоксикации ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0003-4990-1363>, tkesh00@gmail.com;

23%: сбор клинического материала соответственно дизайну исследования и его анализ

Воробьева Алёна Георгиевна

врач-токсиколог отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0009-0003-8580-6002>, alena_vorobeva_90@list.ru;

15%: сбор клинического материала соответственно дизайну исследования, его анализ и интерпретация

Столбова Наталья Евгеньевна

главный врач ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0003-2666-0560>, stolbovane@sklif.mos.ru;

15%: организация сбора клинического материала соответственно дизайну исследования, математическая обработка и анализ полученных данных

Потхверия Михаил Михайлович

доктор медицинских наук, заведующий отделением острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; профессор кафедры клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва.

<https://orcid.org/0000-0003-0117-8663>, potskhveriyamm@sklif.mos.ru;

12%: разработка дизайна исследования и его организация, редактирование текста статьи

Гольдфарб Юрий Семенович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом внешних научных связей, научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», заведующий кафедрой клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ;

<https://orcid.org/0000-0002-0485-2353>, goldfarbjs@sklif.mos.ru;

10%: внесение корректив в дизайн исследования, заключительная редакторская правка текста

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The Role of Intestinal Translocation in the Pathogenesis of Pneumonia in Acute Poisoning and the Contribution of Intestinal Lavage to Its Prevention and Resolution

V.A. Matkevich^{1,2,3}✉, T.T. Tkeshelashvili¹, A.G. Vorobyova¹, N.E. Stolbova¹, M.M. Potskhveriya^{1,2}, Yu.S. Goldfarb^{1,2}

Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
Bolshaya Sukharevskaya Sq. 3, Moscow, Russian Federation 129090

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
Barrikadnaya Str. 2/1, bldg. 1, Moscow, Russian Federation 125993

³ Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
Malaya Pirogovskaya Str. 1, bldg. 3, Moscow, Russian Federation 119435

✉ **Contacts:** Victor A. Matkevich, Doctor of Medical Sciences, Scientific Consultant, Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: matkevich@mail.ru

RELEVANCE Among the deadly complications of severe poisoning, pneumonia occupies a leading position, and therefore the search for new solutions aimed at prevention and treatment of this complication is relevant.

AIM OF THE STUDY To study the role of intestinal translocation in the pathogenesis of pneumonia in acute poisoning and to evaluate the contribution of intestinal lavage to its prevention and resolution.

MATERIAL AND METHODS Here at the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, we analyzed the outcomes of treatment of 1124 patients with severe oral poisoning: by psycho-pharmacological drugs (PPD) – 172 and corrosive substances (CS) – 325 people; with intravenous administration of methadone (M) – 575, as well as 50 patients with alcoholic delirium (AID) as a complication of PPD and CS poisoning.

In cases of PPD and M poisoning, the patients' Glasgow Coma Scale (GCS) scores ranged from 3 to 5, with respiratory disorders requiring mechanical ventilation. The severity of CS poisoning was due to the 2nd-3rd degree chemical burn of the mucous membrane of the mouth, pharynx, esophagus and stomach. The condition of patients with AID was severe and corresponded to 29.0 (27.0; 30.0) points on the DELIRIUM RATING SCALE – R – 98.

In cases of PPD and CS poisoning, the state of the intestinal microbiocenosis, the permeability of the intestinal barrier, the endotoxin content of gram-negative bacteria in the blood and integral indicators of intoxication were studied. Intestinal lavage (IL) was used in the observed groups (655). Patients in the comparison groups (469) received standard therapy.

RESULTS Initially detected: intestinal dysbiosis of II–III degree, increased permeability of the intestinal barrier – 3.8–4.9 times higher than normal, a tenfold increase in the content of endotoxin in the blood and a 6-fold increase in the leukocyte index of intoxication.

It was established that intestinal lavage effectively cleanses the entire gastrointestinal tract, eliminates intestinal dysbiosis, reduces excessive permeability of the intestinal wall, and is accompanied by a 2-fold decrease in the endotoxin content in the blood and the leukocyte index of intoxication.

As a result, pneumonia was registered in cases of PPD poisoning 2.1; M – 1.9; CS – 2.4, and AID – 9.8 times less often than in the comparison groups. Mortality among the patients with PPD poisoning decreased by 7 times, and with M and CS poisoning, as well as with AID, there were no deaths, while in the respective comparison groups, the mortality rate for pneumonia was 5.1, 7.4, and 17.4%, respectively. The differences were statistically significant.

CONCLUSION A pattern in the form of intestinal dysbiosis, excessive permeability of the intestinal barrier, and increased levels of endotoxin in the blood may indicate that the source of the infectious-inflammatory process in the lungs during acute poisoning is the intestine; and the cause-and-effect relationship between the sanitation of the gastrointestinal tract by intestinal lavage and a reduction in the incidence of pneumonia and mortality confirms this hypothesis.

Keywords: acute poisoning, pneumonia, pathogenesis, intestinal lavage, prevention of pneumonia

For citation Matkevich VA, Tkeshelashvili TT, Vorobyova AG, Stolbova NE, Potkhveriya MM, Goldfarb YuS. The Role of Intestinal Translocation in the Pathogenesis of Pneumonia in Acute Poisoning and the Contribution of Intestinal Lavage to Its Prevention and Resolution. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2024;13(2):212–225. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-2-212-225> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Victor A. Matkevich	Doctor of Medical Sciences, Scientific Consultant, Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor, Department of Clinical Toxicology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Leading Researcher, Laboratory of Toxicology, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine; https://orcid.org/0000-0001-6765-6619 , matkevich@mail.ru ; 25%, development of the concept and design of the study, structuring the text and drafting the manuscript
Tengiz T. Tkeshelashvili	Head, Department of Resuscitation and Intensive Care for Emergency Detoxification, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-4990-1363 , tkesh00@gmail.com ; 23%, collection of clinical material according to the study design, its statistical processing and analysis, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article
Alena G. Vorobyova	Toxicologist, Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0009-0003-8580-6002 , alena_vorobeva_90@list.ru ; 15%, collection of clinical material in accordance with the study design, its analysis and interpretation
Natalya E. Stolbova	Chief Physician, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-2666-0560 , stolbovane@sklif.mos.ru ; 15%, collection of clinical material in accordance with the study design, mathematical processing and analysis of the data obtained
Mikhail M. Potkhveriya	Doctor of Medical Sciences, Head, Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor, Department of Clinical Toxicology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; https://orcid.org/0000-0003-0117-8663 , potkhveriyamm@sklif.mos.ru ; 2%, research design development and organization, text editing
Yuriy S. Goldfarb	Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head, Department of External Scientific Relations; Researcher, Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Head, Department of Clinical Toxicology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; https://orcid.org/0000-0002-0485-2353 , goldfarbjs@sklif.mos.ru ; 10%, adjusting the study design, final editing of the text

Received on 03.10.2023

Review completed on 15.10.2023

Accepted on 26.03.2024

Поступила в редакцию 03.10.2023

Рецензирование завершено 15.10.2023

Принята к печати 26.03.2024