

ЭНДОТОКСИКОЗ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ ПСИХОТРОПНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Ю. А. Грызунов, Е. Д. Сыромятникова, К. К. Ильяшенко

НИИ физико-химической медицины МЗСР РФ, г. Москва
НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, г. Москва

Endotoxycosis in Patients With Acute Intoxication with Psychotropic Drugs

Yu. A. Gryzunov, Ye. D. Syromyatnikova, K. K. Ilyashenko

Research Institute of Physicochemical Medicine, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow;
N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

С целью оценки прогностической ценности лабораторных показателей эндотоксикоза при острых отравлениях психотропными препаратами был обследован 121 больной тяжелой и крайне тяжелой степени заболевания. Анализ 24 лабораторных показателей в группах выживших ($n=92$) и умерших ($n=29$) пациентов показал, что эти группы достоверно различались только по пяти показателям: «эффективная концентрация альбумина» и «общая концентрация альбумина», концентрация креатинина и мочевины сыворотки и СОЭ. При статистическом анализе каждого показателя выделяли группы с прогностически неблагоприятным течением заболевания. В этих группах частота летальных исходов была достоверно более высокой ($p<0,05$), чем априорная, оцененная как средняя летальность по всей обследованной группе. Наибольшую прогностическую ценность продемонстрировал показатель ЭКА. Полученные результаты могут служить обоснованием для разработки новых методов индивидуальной оценки тяжести состояния больных с острыми отравлениями психотропными препаратами в реанимационном периоде.

A hundred and twenty-one patients with acute severe and critical intoxication with psychotropic agents were examined to assess the prognostic value of the laboratory parameters of endotoxycosis in this acute condition. Analysis of 24 laboratory parameters in the groups of survivors ($n = 92$) and dead patients ($n = 29$) indicated that these groups significantly differed only in 5 parameters: effective albumin concentration (EAC), total albumin concentration, serum creatinine concentration, serum urea concentration, and erythrocytic sedimentation rate. Statistical analysis of each parameter identified groups with a poor prognosis of the disease. In these groups, the death rate was significantly higher ($p < 0.05$) than the a priori rate estimated as the average mortality rate in the whole study under examination. EAC demonstrated the highest prognostic value. The findings may serve as the basis for developing new methods to make an individual assessment of the health status of patients with acute intoxications with psychotropic drugs in the resuscitative period.

Отравления психотропными препаратами составляют более 70% всех случаев острых отравлений химической этиологии. При этих заболеваниях наряду с экзотоксикозом развивается эндотоксикоз, который усугубляет течение заболевания. Именно эндотоксикоз нередко является причиной летального исхода, частота которого в реанимационном периоде достигает 45% [1–3]. Поиск объективных, доступных лабораторных критериев, позволяющих оценить тяжесть состояния больного и выделить группу пациентов с наиболее угрожающим течением болезни, является актуальной задачей токсикологии и реаниматологии [1,2].

Наряду с известными показателями уровня эндотоксикоза (мочевина, креатинин, билирубин, среднемолекулярные пептиды сыворотки) в последние годы значительное внимание уделяется связывающим свойствам альбумина крови. Известно, что при критических состояниях уровень альбумина сыворотки является показателем, свя-

занным с развитием интоксикации и выживаемостью больных [4,5]. В последние годы стало ясно, что весьма важным является знание не только концентрации альбумина, но и его физико-химических свойств, в частности, способности обратимо связывать и переносить низкомолекулярные гидрофобные и амфифильные вещества. Это выяснилось во многом благодаря разработке в НИИ физико-химической медицины МЗ РФ флуоресцентного теста, позволяющего непосредственно в сыворотке оценивать и концентрацию альбумина, и свойства его связывающих центров. В этом тесте определяют два показателя: «общая концентрация альбумина» (ОКА, г/л), измеряемая унифицированными биохимическими методами, и «эффективная концентрация альбумина» (ЭКА, г/л), зависящая не только от содержания альбумина, но и от свойств его связывающих центров [6]. Клинические наблюдения показали, что при критических состояниях, обусловленных острыми

Характеристики распределений лабораторных показателей в группах выживших (1-я, $n = 92$) и умерших (2-я, $n = 29$) больных с острым отравлением психотропными средствами в реанимационном периоде

| Показатель | Выжившие | | Умершие | |
|---------------------|-----------------|----------------------------------|-----------------|----------------------------------|
| | Me ₁ | LQ ₁ –UQ ₁ | Me ₂ | LQ ₂ –UQ ₂ |
| ЭКА, г/л | 35 | 26–41 | 20 | 17–31 |
| ОКА, г/л | 39 | 35–49 | 32 | 27–43 |
| Мочевина, ммоль/л | 5 | 4–9 | 11 | 5–17 |
| Креатинин, мкмоль/л | 119 | 102–145 | 163 | 130–241 |
| СОЭ, мм/час | 24 | 10–50 | 47 | 25–56 |

Примечание. В таблицу включены только показатели, распределения которых в группах 1-й и 2-й различались в тесте Вилкоксона-Манна-Уитни с $p < 0,05$. Приведены медианы распределений показателей в группах выживших (Me₁) и умерших (Me₂) больных и соответствующие квартили (25 % процентиля): нижние (LQ₁, LQ₂) и верхние (UQ₁, UQ₂).

ми хирургическими заболеваниями брюшной полости, изменения связывающих центров альбумина, выявляемые флуоресцентным тестом, могут служить высоко информативными критериями для оценки тяжести состояния больных [7–9].

Мы предположили, что определение свойств связывающих центров альбумина может оказаться прогностически ценным и при критических состояниях, связанных с острыми отравлениями психотропными препаратами. Недавно нами было показано, что показатели флуоресцентного альбуминового теста являются информативными в отношении прогноза исхода этих заболеваний в токсикогенной и в соматогенной фазах [10]. Вместе с тем, важным и актуальным является поиск информативных показателей тяжести состояния больных острыми отравлениями психотропными препаратами, находящихся в критическом состоянии. На решение этой проблемы направлена цель данной работы: анализ прогностической ценности показателей альбуминового флуоресцентного теста и других параметров эндотоксикоза у больных с острыми отравлениями психотропными препаратами в реанимационном периоде.

Материалы и методы

Был обследован 121 больной в возрасте от 18 до 78 лет с тяжелой и крайне тяжелой степенью острого отравления психотропными средствами, находившийся в отделении токсикореанимации НИИ СП им. Н.В.Склифосовского. Все пациенты при поступлении в отделение реанимации находились в коматозном состоянии (4,5±1,2 балла по шкале комы Глазго), с нарушениями внешнего дыхания по смешанному типу, требовавшими проведения искусственной вентиляции легких. Исследование выполняли на фоне комплексного лечения. Из обследованных больных 92 пациента (76%) имели благоприятный исход заболевания (1-я группа) и 29 больных (24%) умерли (2-я группа).

Лабораторное обследование проводили в период пребывания больных в отделении реанимации. Определяли 24 показателя крови: концентрацию гемоглобина, показатель гематокрита, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), количество эритроцитов, лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы крови. Рассчитывали гематологические индексы интоксикации — лейкоцитарный (ЛИИ) по Кальф-Калифу (1941) и индекс сдвига нейтрофилов (ИСН). Биохимический анализ

сыворотки включал определение общего белка, мочевины, креатинина, билирубина и его фракций, глюкозы, амилазы, концентрации среднемолекулярных пептидов.

Флуоресцентное исследование сывороточного альбумина включало определение эффективной концентрации альбумина (ЭКА) и общей концентрации альбумина (ОКА). Измерения проведены на клиническом флуориметре АКЛ-01 наборами реактивов «Зонд-Альбумин» (НИМВЦ «Зонд», Россия) в соответствии с инструкцией к набору.

Статистическая обработка данных и отбор признаков для анализа прогностической значимости.

Обработку данных проводили с использованием прикладных программ Excel 5.0 и Statistica for Windows v.4.11. Поскольку распределения значений лабораторных показателей отличались от нормального, центральную тенденцию распределения описывали значением его медианы, вариацию — значениями нижнего и верхнего квартилей. Различие между группами больных оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

Из 24 измеряемых показателей 19 не показали достоверных различий между группами выживших и умерших пациентов; они были исключены из дальнейшего анализа. Остались только 5 показателей, где разница была достоверной ($p < 0,05$): концентрация мочевины и креатинина сыворотки крови, ЭКА, ОКА и СОЭ (табл. 1).

Выбор граничных значений показателей.

На следующем этапе анализа выбирали граничное (критическое) значение каждого показателя, которое позволило бы разделить всех пациентов на две группы — с благоприятным и неблагоприятным прогнозом течения болезни. Выбор был сделан так, чтобы суммарная частота правильных прогнозов (как благоприятных, так и неблагоприятных) была максимальной. Для значений мочевины и креатинина сыворотки были выбраны верхние границы их нормальных значений: 8,3 ммоль/л, 125 мкмоль/л, соответственно [11, 12]. Для СОЭ граничное значение в обследованной группе составило 25 мм/час. Граничные значения показателей ЭКА и ОКА составили 23 и 35 г/л, соответственно, что совпадает с использовавшимися ранее [7–10]. Таким образом, критериями неблагоприятного прогноза в данном исследовании являлись значения: ЭКА < 23 г/л, ОКА < 35 г/л, мочевина сыворотки > 8,3 ммоль/л, креатинин сыворотки > 125 мкмоль/л, СОЭ > 25 мм/час.

Расчет прогностической ценности показателей.

Для оценки прогностической ценности каждого показателя, то есть того, можно ли на основании результатов его измерения выделить группу с повышенной вероятностью летального исхода, поступали следующим образом. С помощью граничного значения одного из показателей выделяли группу пациентов с прогностически неблагоприятным течением заболевания (например, больных, имевших при первом обследовании в отделении реанимации значение креатинина сыворотки больше 125 мкмоль/л). Некоторые из этих больных впоследствии

Таблица 2

Частота летальных исходов в группах больных с прогностически неблагоприятными результатами лабораторных тестов и априорная (средняя) летальность в обследованной группе больных

| Показатель | Наблюдаемая частота (PV+) | Нижняя граница 95% доверительного интервала для PV+ | Верхняя граница 95% доверительного интервала для PV+ |
|--|---------------------------|---|--|
| ЭКА, г/л | 78 | <u>53</u> | 93 |
| ОКА, г/л | 68 | <u>48</u> | 85 |
| Креатинин сыворотки, мкмоль/л | 62 | <u>43</u> | 79 |
| Мочевина сыворотки, ммоль/л | 52 | <u>33</u> | 62 |
| СОЭ, мм/час | 41 | <u>28</u> | 55 |
| Априорная (средняя) летальность в обследованной группе | 24 | 17 | <u>33</u> |

Примечание. Подчеркнуты нижние границы 95% доверительных интервалов для частот в группах, выделяемых на основании определения лабораторных показателей эндотоксикоза и верхняя граница 95% доверительного интервала для средней летальности в обследованной группе.

вии умерли, другие — выжили. Прогностическую ценность неблагоприятного результата теста рассчитывали как частоту (в процентах) летального исхода в группе неблагоприятного прогноза PV(+) по формуле [13]:

$$PV(+) = a/b * 100 \%,$$

где **a** — число летальных исходов в группе больных с прогностически неблагоприятным значением теста (например, число летальных исходов в группе больных, имевших уровень креатинина сыворотки более 125 мкмоль/л);

b — общее число больных с прогностически неблагоприятным значением теста в обследованной группе (в рассматриваемом примере — общее число обследованных больных с уровнем креатинина сыворотки выше 125 мкмоль/л).

Полученная величина PV(+) является случайной, и необходима оценка ее ошибки. Построение 95% доверительных интервалов проводили в предположении биномиального распределения частот по формулам, приведенным в [14].

Результаты и обсуждение

Лабораторный показатель является прогностически важным в клиническом отношении, если по результатам его измерения можно выделить группу больных с повышенной, по отношению к наблюдаемой группе в целом, вероятностью неблагоприятного исхода болезни (группу риска).

В качестве исходной информации рассматривали летальность в обследованной группе. Из 121 пациента, находившегося на лечении в отделении токсикореанимации, 29 умерли. Таким образом, априорная вероятность летального исхода составила 24% (95-процентный доверительный интервал от 17 до 33%). Это означает, что у больных с острым отравлением психотропными препаратами, находившимися в отделении реанимации, при наличии комплекса диагностических и лечебных мероприятий в объеме, принятом в лечебном учреждении, риск неблагоприятного исхода составил в среднем 24%.

Однако, у каждого больного этот риск либо ниже, либо выше среднего, что определяется индивидуальными особенностями течения болезни.

И с помощью лабораторных показателей можно выделить больных с повышенным риском.

С помощью процедуры, описанной в разделе «Материалы и методы» были выделены группы пациентов с прогностически неблагоприятным течением болезни. Сравнение величин PV(+) для каждого из пяти показателей, отобранных на предварительном этапе анализа, приведено в табл. 2. Как видно, показатель ЭКА выделяет группу пациентов, в которой средняя вероятность неблагоприятного исхода очень высока — 78%. То есть, наблюдая за показателем ЭКА у больных в отделении токсикореанимации и воспользовавшись критериями (см. табл. 2), можно выделить пациентов, для которых риск летального исхода достоверно ($p < 0,05$) и значительно (более, чем в три раза) выше, чем априорный, равный 24%. Достоверность повышения риска следует из того, что нижняя граница 95% доверительного интервала для частоты, определенной на основании значений ЭКА (53%), и верхняя граница 95% доверительного интервала для априорной летальности (33%) не перекрываются. Другие три показателя — ОКА, уровень мочевины и креатинина сыворотки, также позволяют выделить группу с повышенной вероятностью неблагоприятного исхода, однако, проявляют тенденцию к более низкой прогностической ценности, чем параметр ЭКА. У показателя СОЭ 95% доверительный интервал перекрывался с аналогичным доверительным интервалом для априорной летальности (отсутствие перекрывания наблюдалось при построении 90% доверительных интервалов).

Полученные в исследовании значения прогностической ценности PV(+) достаточно высоки [13]. В то же время, они зависят от выбранных граничных значений показателей. Например, понижение граничного значения для ЭКА повысит расчетную прогностическую ценность теста за счет увеличения числа ложноотрицательных результатов (т. е. «пропущенных» больных с высокой степенью риска неблагоприятного исхода). Повышение значения приведет к гипердиагности-

ке. Одним из способов достижения компромисса между этими ситуациями служит использованный нами подход, основанный на минимизации частоты ложных прогнозов, как положительных, так и отрицательных [13, 15]. Дальнейшее накопление данных и оценка «цены» ложных прогнозов может привести к уточнению прогностических характеристик тестов.

Основным методом оценки тяжести состояния и построения прогноза при острых отравлениях является анализ клинических признаков с привлечением лабораторных биохимических показателей, прежде всего, концентрации токсиканта [16–18]. В нашем исследовании показана прогностическая ценность биофизического показателя ЭКА, характеризующего как концентрацию альбумина, так и свойства его связывающих центров. По-видимому, изменения альбумина, регистрируемые флуоресцентным тестом, не являются следствием конкуренции зонда и токсиканта за связывающие центры на молекуле этого белка: концентрация альбумина значительно выше концентрации токсиканта. Вероятно, за изменение центров ответственны иные процессы, ак-

тивирующиеся при развитии эндотоксикоза и приводящие к посттрансляционной модификации белка, например, окислительные. Вопрос о молекулярных механизмах наблюдаемых эффектов требует дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, среди изученных лабораторных показателей эндотоксикоза информативными в отношении выделения группы риска повышенной летальности у больных с острыми отравлениями психотропными препаратами в реанимационном периоде оказались ЭКА, ОКА, концентрация креатинина и мочевины сыворотки и СОЭ. Полученные результаты могут служить обоснованием для разработки новых методов индивидуальной оценки тяжести состояния таких больных. Сравнение прогностической ценности альбуминовых и традиционных показателей, уточнение их граничных (критических) значений, построение информационных алгоритмов для клинического применения лабораторных тестов требуют дальнейших исследований.

Литература

1. Лужников Е. А. Клиническая токсикология. М.: Медицина; 1999.
2. Лужников Е. А., Костомарова Л. Г. Острые отравления. М.; 2000.
3. Лужников Е. А., Гольдфарб Ю. С., Марупов А. М. Особенности диагностики и лечения синдрома эндотоксикоза при острых отравлениях химической этиологии. Анестезиология и реаниматология 2002; 2: 9–14.
4. Conference de consensus utilization des solutions d'albumine humaine en anesthesie-reanimation chirurgicale de l'adulte. La Revue des Samu 1996; 18 (143).
5. Грызунов Ю. А., Закс И. О., Комарова М. Н., Мещеряков Г. Н. Сывороточный альбумин: свойства, функции и их оценка при критических состояниях (обзор). Анестезиология и реаниматология 2004; 6: 68–74.
6. Грызунов Ю. А., Добрецов Г. Е. (ред.) Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. М: Изд-во Ириус; 1994.
7. Гринберг А. А., Грызунов Ю. А., Черныш Т. И. и др. Новый подход к раннему прогнозу течения перитонита. Анналы хирургии 1999; 3: 21–25.
8. Грызунов Ю. А., Гринберг А. А., Ступин В. А. и др. Информативность показателя «эффективная концентрация альбумина» при распространенном перитоните. Данные многоцентрового исследования. Анестезиология и реаниматология 2003; 6: 32–35.
9. Родман Г. В., Шалаева Т. И., Добрецов Г. Е., Коротаев А. Л. Прогноз течения гнойно-воспалительных хирургических заболеваний брюшной полости с помощью флуоресцентного теста на альбумин. Вестн. хирургии им. И. И. Грекова 1999; 158: 42–45.
10. Грызунов Ю. А., Сыромятникова Е. Д., Ильашенко К. К. Прогностическая ценность альбуминового флуоресцентного теста в оценке исхода острых отравлений психотропными средствами. Клинич. лаб. диагностика 2004; 11: 39–42.
11. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. М.: Медицина; 1987.
12. Долгов В. В., Меньшиков В. В., Морозова В. Т. и др. Клинико-диагностическое значение лабораторных показателей. М.: Центр; 1995.
13. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Изд-во Медиа Сфера; 1998.
14. Глотов Н. В., Животовский Л. А., Хованов Н. В., Хромов-Борисов Н. Н. Биометрия Л.: Изд-во Ленингр. ун-та; 1982.
15. Власов В. В. Эффективность диагностических исследований. М.: Медицина; 1988.
16. Persson H. E., Sjoberg G. K., Haines J. A., Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1998; 36 (3): 205–213.
17. Casey P. B., Dexter E. M., Michell J., Vale J. A. The prospective value of the IPCS/EC/EAPCCT poisoning severity score in cases of poisoning. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1998; 36 (3): 215–257.
18. Pach J., Persson J. H., Sancewicz-Pach K., Groszek B. [Comparison between the poisoning severity score and specific grading scales used at the Department of clinical toxicology in Krakow]. Przegl. Lek. 1999; 56 (6): 401–408.

Поступила 02.02.05