

УДК 616.381-002.3-031.72:616.155.3-076.5

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ

© 2005 г. Д. Б. Борисов, *Э. В. Недашковский

МУЗ «Первая городская клиническая больница»,

*Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

В статье представлена оценка диагностической значимости лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и веществ средней молекулярной массы (ВСММ) плазмы крови для определения тяжести состояния больных с распространенным гнойным перитонитом. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии связи между уровнем исследуемых маркеров эндотоксикоза и тяжестью абдоминального сепсиса, а также о низкой чувствительности и специфичности исходных уровней ЛИИ и ВСММ для оценки риска госпитальной летальности.

Ключевые слова: вещества средней молекулярной массы, лейкоцитарный индекс интоксикации, распространенный перитонит, эндотоксикоз.

Синдром эндогенной интоксикации рассматривается как один из основных компонентов патогенеза распространенного гнойного перитонита, при этом выраженность эндогенной интоксикации ассоциируется с тяжестью перитонита [3, 5, 6]. К пулу эндогенных токсических субстанций относят микробные эндотоксины, медиаторы системного воспаления и вещества, накопление которых в организме происходит вследствие избыточной продукции или резорбции из зон тканевой деструкции, а также ретенции, связанной с нарушением процессов выведения таких субстанций органами естественной детоксикации. Предложено большое количество маркеров синдрома эндогенной интоксикации, определяемых в лабораторных условиях. К сожалению, в России использование современных информативных маркеров эндотоксикоза доступно только крупным лечебным учреждениям и научным центрам. Поэтому в отечественной медицине сохраняют популярность и широкое распространение такие неспецифические маркеры эндогенной интоксикации, как лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) и уровень веществ средней молекулярной массы (ВСММ) в плазме крови. Лейкоцитарный индекс интоксикации является одним из наиболее длительно используемых методов оценки эндотоксикоза, который основан на изменениях в качественном составе клеточных элементов лейкограммы, переведенных в числовые показатели. Вещества средней молекулярной массы имеют очень разнородную структуру, которая остается окончательно не установленной. Известно, что в их состав входят в основном олигопептиды с молекулярной массой 500—5000 дальтон. Основным поставщиком ВСММ является белковый катаболизм. Многие исследователи отмечают прямую связь уровня ЛИИ и ВСММ с тяжестью прогноза и летальностью при инфекционно-воспалительных заболеваниях [3, 5, 6]. Однако в современной зарубежной литературе данных об использовании этих показателей при оценке тяжести состояния больных с абдоминальным сепсисом нам не встречалось. Собственный опыт работы также показал частое несоответствие между тяжестью состояния пациентов с перитонитом и уровнем ЛИИ и ВСММ в плазме крови. В связи с этим целью проведенного нами исследования стало определение диагностической значимости неспецифических маркеров эндотоксикоза (ЛИИ и ВСММ) для оценки тяжести состояния больных с распространенным гнойным перитонитом.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены больные (81 человек), находившиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии МУЗ «Первая городская клиническая больница» г. Архангельска после экстренной операции по поводу вторичного распространенного гнойного перитонита с января 1999 по январь 2003 года. Все больные при поступлении имели синдром системного воспалительного ответа и соответствовали крите-

риям абдоминального сепсиса [7]. Проведены ретроспективный анализ историй болезни и проспективное наблюдение. Критерием исключения из группы исследования служило наличие сопутствующих заболеваний, конкурирующих с перитонитом по влиянию на тяжесть состояния больного.

Лейкоцитарный индекс интоксикации подсчитывался по формуле Я. Я. Кальф-Калифа (1941) [4]. Уровень веществ средней молекулярной массы определяли на спектрофотометре при длине волны поглощения 254 нм (Габриэлян Н. И. и др., 1981) [4].

Кроме определения уровня неспецифических маркеров эндотоксикоза в первые сутки послеоперационного периода проводилась балльная оценка тяжести состояния больных по шкале SOFA на основе комплекса клинических и лабораторных данных [1]. Исход заболевания оценивался по госпитальной летальности.

Определение чувствительности и специфичности исходного уровня исследуемых маркеров эндотоксикоза и шкалы SOFA в оценке риска госпитальной летальности проводилось с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic analysis) [8].

В выделенных в ходе исследования группах больных было определено среднее значение ЛИИ и ВСММ₂₅₄ с 95 % доверительным интервалом. Статистическая значимость различий между сравниваемыми величинами оценивалась по критерию Стьюдента (t) со значением $p \leq 0,05$. Статистическая обработка полученных данных проводилась посредством электронных таблиц Microsoft Excel (Windows XP) и пакета прикладных программ MedCalc for Windows (версия 7.2).

Результаты исследования

Полученные результаты ROC-анализа неспецифических маркеров эндотоксикоза представлены в виде ROC-кривых (рис. 1) и значений площади под данными кривыми (табл. 1).

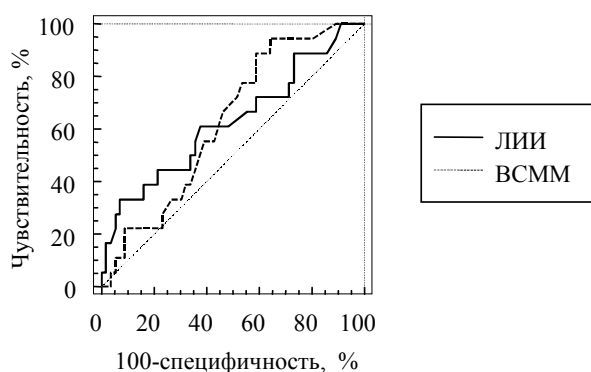


Рис. 1. ROC-анализ уровней лейкоцитарного индекса интоксикации и веществ средней молекулярной массы плазмы крови ($n = 81$)

Таблица 1
Прогностическая значимость исходного уровня ЛИИ и ВСММ₂₅₄ плазмы крови у исследуемых больных (ROC-анализ, $n = 81$)

Маркер эндотоксикоза	Площадь под ROC-кривой	95 % доверительный интервал
ЛИИ	0,63	0,51—0,74
ВСММ ₂₅₄ плазмы крови	0,62	0,50—0,73

У всех больных тяжесть исходного состояния определялась на основе шкалы SOFA. Оценка ее диагностической значимости методом ROC-анализа представлена на рис. 2. В зависимости от количества баллов по шкале SOFA все пациенты были разделены на группы, в которых определялись госпитальная летальность и средние значения исследуемых маркеров эндотоксикоза. Полученные данные представлены в табл. 2.

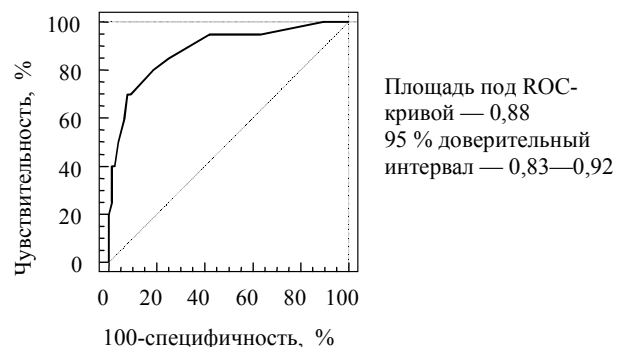


Рис. 2. ROC-анализ шкалы SOFA ($n = 81$)

Таблица 2
Уровень маркеров эндотоксикоза в зависимости от тяжести состояния пациентов в первые сутки послеоперационного периода ($n = 81$)

Шкала SOFA, баллы	Госпитальная летальность		ЛИИ, усл. ед.		ВСММ ₂₅₄ , усл. ед.	
	абс.	%	М*	95 % CI**	М	95 % CI
0—1	1	4,0	10,0	6,0—13,9	0,50	0,41—0,59
2—3	1	3,7	7,9	5,5—10,3	0,48	0,36—0,61
4—5	3	42,9	12,2	6,3—18,1	0,49	0,39—0,60
6—7	3	50,0	9,9	—0,6—20,3	0,53	0,36—0,70
8—9	4	57,1	18,7	—4,3—40,6	0,56	0,38—0,75
≥ 10	6	66,7	11,0	1,5—20,5	0,56	0,40—0,72

Примечание. * — среднее значение, ** — доверительный интервал.

Обсуждение результатов

Используемый в нашей работе ROC-анализ считается наиболее точным и полным статистическим методом при оценке эффективности диагностического теста [2, 8]. При этом строится ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности истинно положительных результатов (чувствительность метода) от вероятности ложноположительных (100-специфичность метода). Информативность диагностического теста определяется тем, насколько высоко лежит его ROC-кривая. Чем она ближе к диагонали, тем ниже эффективность диагностического метода. Диагональ соответствует полной неразличимости здоровых и больных при использовании изучаемого метода. Точки, лежащие ниже диагонали, соответствуют ситуации, когда здоровые чаще называются больными, чем истинные больные («обратная» диагностика). Наиболее простой и понятной является оценка части площади квадрата, заключенной под кривой. Чем ближе площадь под кривой к 100 % (или 1,0), тем эффективнее диагностический тест. Площадь под ROC-кривой менее 0,8 свидетельствует о том, что исследуемый тест имеет малую разрешающую способность и не может быть использован для диагностики [2].

ROC-анализ исходного уровня ЛИИ и ВСММ₂₅₄ наглядно показал низкие значения чувствительности и специфичности этих показателей для прогноза госпитальной летальности (см. рис. 1). Площадь под ROC-кривыми для обоих маркеров эндотоксикоза статистически достоверно меньше 0,8 (см. табл. 1). Различия между ROC-кривыми статистически незначимы ($p > 0,05$).

Так как риск госпитальной летальности является интегральным показателем тяжести заболевания, можно утверждать, что исследуемые маркеры эндотоксикоза не позволяют оценить исходную тяжесть распространенного перитонита. Для подтверждения данного заключения все больные на основе балльной оценки по шкале SOFA были разбиты на группы по тяжести состояния в первые сутки послеоперационного периода. Между выделенными группами пациентов была проведена сравнительная характеристика по уровню маркеров эндотоксикоза (см. табл. 2).

Многокомпонентные оценочные системы (шкалы) в настоящее время позволяют наиболее точно оценить прогноз и тяжесть заболевания, так как в их основе лежит комплексная оценка состояния больного с использованием набора клинических и лабораторных данных. Однако многие из них специализированы для прогноза госпитальной летальности на популяционном уровне [1]. Поэтому в нашем исследовании предпочтение было отдано шкале SOFA, которая изначально была предназначена для оценки тяжести и эволюции полиорганной дисфункции/недостаточности при сепсисе, причем с индивидуализацией для конкретного больного. Проведенные в последующем проспективные многоцентровые исследования показали также высокую эффективность данной шкалы в прогнозе госпитальной летальности [1, 9]. Полученные нами данные согласуются с этим положением (см. рис. 2). ROC-анализ шкалы SOFA выявил ее высокую чувствительность и специфичность в прогнозе госпитальной летальности у больных с распространенным гнойным перитонитом. Площадь под ROC-кривой составила 0,88. Для сравнения, большинство из существующих интегральных прогностических систем при тестировании на оригинальной базе данных имеют площадь под ROC-кривой более 0,8, но ни одна не показала значения данного показателя более 0,9 [2]. Представленные в табл. 2 данные подтверждают повышение госпитальной летальности при увеличении количества баллов по шкале SOFA. Привлекает внимание существенный «скачок» летальности при достижении полиорганной дисфункции/недостаточности ≥ 4 баллов, что соответствует наиболее серьезным формам генерализованной инфекции — тяжелому сепсису и септическому шоку. Суммируя представленные выше данные, можно утверждать, что шкала SOFA позволяет точно оценить тяжесть распространенного гнойного перитонита. В то же время уровень исследуемых маркеров эндотоксикоза не возрастает соответственно повышению тяжести состояния больных. У пациентов всех выделенных групп (см. табл. 2) средние значения ЛИИ и ВСММ₂₅₄ плазмы крови не обладают статистически достоверными различиями ($p > 0,05$).

Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что исходные уровни ЛИИ и ВСММ₂₅₄ плазмы крови при распространенном гнойном перитоните имеют низкую прогностическую значимость для определения тяжести состояния больного и оценки риска госпитальной летальности.

Список литературы

1. Авдеев С. Н. Применение шкал оценки тяжести в интенсивной терапии и пульмонологии / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. — 2001. — № 1. — С. 77—91.
2. Гельфанд Б. Р. Интегральные системы оценки тяжести состояния больных при политравме / Б. Р. Гельфанд, А. И. Ярошеский, Д. Н. Проценко, Ю. Я. Романовский // Вестник интенсивной терапии. — 2004. — № 1. — С. 58—69.
3. Гостищев В. К. Перитонит / В. К. Гостищев, В. П. Сажин, А. Л. Авдовенко. — М.: Медицина, 1992. — 224 с.
4. Оболенский С. В. Лабораторная диагностика интоксикаций в практике интенсивной терапии / С. В. Оболенский, М. Я. Малахова. — СПб., 1993. — 16 с.
5. Ташев Х. Р. Эндогенная интоксикация у больных с острым распространенным перитонитом и проблемы ее коррекции / Х. Р. Ташев, В. Е. Аваков, Х. О. Сафаров // Хирургия. — 2002. — № 3. — С. 38—41.
6. Чернов В. Н. Классификация и принципы лечения острого гнойного перитонита / В. Н. Чернов, Б. М. Белик // Хирургия. — 2002. — № 4. — С. 52—56.
7. Bone R. C. Members of the American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / R. C. Bone, R. A. Dalk, F. B. Cerra et al. // Crit. Care Med. — 1992. — Vol. 20, N 3. — P. 864—874.
8. Metz C. E. Basic principles of ROC analysis / C. E. Metz // Semin. Nucl. Med. — 1978. — Vol. 8, N 4. — P. 283—298.
9. Vincent J. L. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units / J. L. Vincent, A. de Mendonca, F. Cantraine et al. // Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 26, N 11. — P. 1793—1800.

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF NON-SPECIFIC MARKERS OF ENDOTOXICOSIS BY GENERAL PURULENT PERITONITIS

D. B. Borisov, *E. V. Nedashkovsky

City Clinical Hospital № 1,
*Northern State Medical University, Arkhangelsk

In the article, the evaluation of the diagnostic significance of the leukocytic index of intoxication (LI) and substances of the average molecular mass (SAMM) of blood plasma for detection of state of seriousness of patients with general purulent peritonitis is given. The received results are indicative of the absence of a connection between the level of studied markers of endotoxiosis and seriousness of abdominal sepsis as well as of low sensibility and specificity of the initial level LI and SAMM for evaluation of hospital lethality risk.

Key words: substances of average molecular mass, leukocytic index of intoxication, general peritonitis, endotoxiosis.