

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

УДК: 615.099.036+88:340.6

# ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ІНДЕКСІВ ТОКСИЧНОСТІ ПРИ КОМБІНОВАНИХ ОТРУЄННЯХ МЕТАДОНОМ І ЕТАНОЛОМ, УСКЛАДНЕНИХ ГОСТРОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

**В.В. Андрищенко, Н.В. Курділь**

Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги,  
відділення інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації, м. Київ, Україна

**РЕЗЮМЕ.** Останніми роками почастишали випадки комбінованих отруєнь метадона гідрохлоридом і етанолом, ускладнені розвитком гострої ниркової недостатності, що обумовило пошук нових більш ефективних методів діагностики та лікування даної категорії хворих.

**Мета:** дослідити особливості клінічних, біохімічних показників і гематологічних індексів токсичності у пацієнтів з комбінованими отруєннями метадона гідрохлоридом важкого ступеня та оцінити їх прогностичну значимість у формуванні ускладнень (гострої ниркової недостатності).

**Матеріал і методи.** Проведено комплексне клінічне, біохімічне і токсикологічне дослідження 77 пацієнтів з гострими отруєннями метадона гідрохлоридом, що проходили лікування у 2016–2018 рр. у Київському токсикологічному центрі. Вивчалися гематологічні індекси токсичності (ядерний, гематологічний, лейкоцитарний, реактивності системної відповіді, сенсibiliзації) через 24, 48 та 72 години після поступлення. Оцінка достовірності показників в групах дослідження проводилася за  $t$ -критерієм Стьюдента з рівнем значущості  $p < 0,05$ ; для перевірки ступеню впливу параметрів токсичності на терміни лікування застосовували коефіцієнт детермінації –  $R^2$ .

**Результати.** Серед пацієнтів ( $n=77$ ), чоловіків було 72 (93,51%), жінок – 5 (6,49%) віком від 20 до 42 років. Пацієнти були розділені на 3 групи. До першої групи ввійшли 31 пацієнт з моноотруєнням метадона гідрохлоридом; до другої групи – 25 пацієнтів з комбінованим отруєнням метадона гідрохлоридом і етанолом; до третьої групи – 21 пацієнт з комбінованим отруєнням метадона гідрохлоридом і етанолом на фоні гострої ниркової недостатності. Встановлено, що на відміну від біохімічних і клінічних показників, гематологічні індекси інтоксикації мали високий ступінь кореляційного зв'язку з показником тривалості лікування. В перші 24 години високий рівень гематологічних показників токсичності свідчив про високу потенційну загрозу розвитку небезпечних ускладнень (гострої ниркової недостатності, сепсису тощо), що підтверджували високі рівні коефіцієнту детермінації ( $R^2 \geq 0,5$ ) між показниками та тривалістю лікування. Рівень зв'язку між показником тривалості лікування та показниками центральної гемодинаміки і біохімічними показниками був низький ( $R^2 \leq 0,5$ ), що не дозволяло використовувати їх як прогностичні.

**Висновки.** Встановлено, що чутливими маркерами токсичного процесу при комбінованих отруєннях метадона гідрохлоридом є розрахункові гематологічні індекси токсичності, що можуть бути покладені в основу при прогнозуванні раннього розвитку гострої ниркової недостатності, а також прийняття рішення щодо раннього застосування гемодіалізу.

**Ключові слова:** гострі отруєння, гематологічні індекси, метадона гідрохлорид.

### Вступ

Попередніми дослідженнями встановлено, що постійне зростання чисельності випадків гострих отруєнь метадона гідрохлоридом (далі – МГ) серед молоді в Києві та в інших містах центральних регіонів України і фатальні наслідки таких отруєнь є актуальною медико-соціальною проблемою [10–12]. Так, за даними Київського міського токсикологічного центру за період 2011–2018 рр. кількість випадків отруєнь МГ зросла в 150 разів, а протягом останніх 5-ти років — в 2,5 разу, що є безпрецедентним явищем серед отруєнь хімічної етіології.

Особливістю останніх років є комбіновані отруєння МГ, зокрема в поєднанні з

етиловим алкоголем [1, 3, 8]. На фоні комбінованих отруєнь все частіше виникають небезпечні для життя ускладнення (синдром тривалої компресії м'яких тканин, гостра ниркова недостатність, пневмонія, сепсис), що потребують тривалого та високовартісного лікування [2, 4–7, 18, 19, 21, 22]. У таких випадках, окрім стандартних клініко-лабораторних досліджень можуть бути застосовані сучасні методи оцінки токсичного процесу з використанням розрахункових гематологічних індексів токсичності [9, 13–17].

Дане наукове дослідження здійснювалося у 2018 році в рамках завдань НДР «Наукове обґрунтування безпечності для здоров'я людини пестицидів та агрохіміка-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

тів, нових технологій, речовин, матеріалів, виробів, об'єктів довкілля, харчових продуктів та продовольчої сировини; розробка відповідних медичних критеріїв і показників (санітарних та епідеміологічних); санітарно-хімічна, токсиколого-гігієнічна оцінка, регламентація, нормування» (номер державної реєстрації 0112U001133). За науковою методологією дане дослідження є продовженням системних досліджень токсичного процесу, що здійснювався в ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України» в період 2013 – 2017 рр. під керівництвом д.мед.н., проф. Б.С. Шеймана. За результатами досліджень було науково доведено: проведення комплексної оцінки механізмів продукції токсинів, ступеня виразності лабораторної маніфестації токсемії, реакцій антитоксичних адаптаційних систем плазми крові, стану фізіологічних систем елімінації токсинів та гостроти фізіологічних порушень дозволяє обґрунтувати показання до вибору методів еферентної терапії (гемодіалізу, гемодіафільтрації, плазмаферезу тощо) для заміщення втрачених детоксикаційних функцій органів та систем людини [13–17].

**Мета дослідження:** визначити маркери токсичного процесу (біохімічні показники і гематологічні індекси токсичності) у пацієнтів з комбінованими отруєннями МГ важкого ступеня та їх прогностичну значимість.

**Матеріал і методи.** З метою дослідження проведено аналіз щорічних звітів токсикологічного відділення, токсикологічної лабораторії, відділення інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги за період 2005–2018 рр. Проведено ретроспективну оцінку загального масиву спостережень, що становив 1367 випадків гострих отруєнь МГ (моно- та комбіновані отруєння). Детально проаналізовані дані вибірки – 77 пацієнтів, що лікувалися в період 2016–2018 рр. Використовували епідеміологічні, клінічні, функціональні, лабораторні та токсикологічні методи дослідження.

Для збору та подальшої обробки результатів досліджень була побудована база даних у форматі Microsoft Excel 2007.

Оцінка достовірності значень показників у групах дослідження проводилася за t-критерієм Стьюдента з рівнем значущості  $p < 0,05$ ; для перевірки ступеня впливу параметрів токсичності на терміни лікування застосовували коефіцієнт детермінації –  $R^2$ .

Дослідження були розподілені на 3 етапи. На першому етапі вивчено та систематизовано ретроспективні дані про чисельність отруєнь МГ, динаміку, віковий та гендерний склад хворих, результати лікування, причини госпітальної летальності за період 2005–2018 рр. Всім хворим під час госпіталізації, на підставі даних анамнезу захворювання та клінічного обстеження, було встановлено діагноз гострого отруєння МГ важкого ступеня. В усіх хворих якісними методами діагностували наявність МГ в крові та за допомогою анамнезу захворювання оцінювали прийняту дозу МГ. Концентрацію етанолу в крові визначали кількісним методом (газова хроматографія, Хром-5). Систематизували та аналізували терміни експозиції прийнятої речовини (час від моменту потрапляння до організму і до госпіталізації та початку надання медичної допомоги), наявність та характер супутніх захворювань.

На другому етапі досліджень нами була проведена оцінка тяжкості стану постраждалих за відповідною міжнародною шкалою (англ. – Poisoning Severity Score, далі – PSS), або шкалою Персона (Persson H.E., 1998), що рекомендована Європейською асоціацією токсикологічних центрів (англ. – The European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, EAPCCT). Міжнародна бальна шкала PSS передбачає оцінку функції багатьох органів та системна основі синдромологічного підходу з одночасним урахуванням кількісних (лабораторних) та якісних (клінічних) показників [20]. Так, за шкалою PSS здійснюється оцінка наступних органів та систем: шлунково-кишкового тракту (ШКТ), нервової системи (НС), дихальної системи (ДС), серцево-судинної системи (ССС), метаболічних показників (кислотно-лужного стану і електrolітного стану, рівня глюкози), печінки (АСТ, АЛТ), нирок (протеїнурії, сечовини, креатиніну, діурезу), крові (гемолізу, метгемоглобінемії), м'язів (КФК крові), шкіри (наявність подразнення, опіку, компресії),

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

органів зору (подразнення слизових, деструкція), наявності локальних уражень (біль, подразнення, набряк, некроз).

Під час госпіталізації та проведення лікувальних заходів у хворих з важким перебігом гострого отруєння визначали клініко-лабораторні показники за стандартними методиками, що затверджені наказами МОЗ України та уніфікованими клінічними протоколами [9, 17]. Відбір крові для проведення лабораторних досліджень здійснювали при надходженні хворого у відділення інтенсивної терапії та в динаміці лікування через 24, 48 та 72 години. УЗД органів черевної порожнини, комп'ютерну томографію голови та рентгенологічні дослідження органів грудної клітки в прямій проекції виконували однократно усім хворим у перші 6 годин перебування пацієнтів у лікарні.

На третьому етапі дослідження були вивчені гематологічні показники крові хворих з метою оцінки характеру і ступеня виразності токсичного процесу. Вивчалися параметри токсикозу, тип реактогенності системної відповіді та наявність сенсibilізації у хворих з гострими отруєннями МГ при надходженні до відділення та в процесі лікування (через 24, 48 та 72 години).

Дослідження проводили за допомогою розрахункових індексів (ядерного, гематологічного та лейкоцитарного індексу інтоксикації; індексу реактивності системної відповіді та сенсibilізації) та прямих методів визначення токсичної речовини в біологічних рідинних середовищах постраждалих.

Лейкоцитарний індекс інтоксикації, запропонований Я. Кальф-Каліфом, визначали за формулою:

$$ЛІІ = (4М + 3Ю + 2П + С) \times (Пл. + 1) : (Л + Мо) \times (Е + 1),$$

де М – мієлоцити; Ю – юні; П – паличкоядерні; Пл. – плазмоцити; С – сегментоядерні лейкоцити; Л – лімфоцити; Мо – моноцити; Е – еозинофіли.

Гематологічний індекс інтоксикації визначали за формулою:

$$ГІІ = ЛІІ \times K_{шое} \times K_{л},$$

де ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації за Я. Кальф-Каліфом;  $K_{шое}$  – поправний коефіцієнт, який визначають за показ-

никами ШОЕ за таблицею;  $K_{л}$  – поправний коефіцієнт, який визначають за кількістю лейкоцитів в 1 мкл крові за таблицею.

Ядерний індекс інтоксикації визначали за формулою:

$$ЯІІ = (Мо + Ю + П) : С,$$

де Мо – моноцити; Ю – юні; П – паличкоядерні; С – сегментоядерні лейкоцити.

Отримані результати досліджень з використанням розрахункових методів у подальшому інтерпретували наступним чином.

Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) у здорової людини становить 1,5 од. Підвищення у понад 1,5 од. вказує на наявність токсемії (у більшості випадків бактеріального походження).

Ядерний індекс інтоксикації (ЯІІ) у здорової людини становить менше 0,1 од. Підвищення у понад 0,1 од. вказує на наявність токсемії (у більшості випадків на її важкий перебіг з грубими порушеннями клітинних структур).

Гематологічний індекс інтоксикації (ГІІ) у здорової людини становить 0,8 од. Підвищення у понад 0,8 од. вказує на наявність токсемії.

Індекс реактивності системної відповіді (ІР) у межах від 13 до 23 од. вказує на нормальний тип відповіді; менше 13 од. – на гіперергічний; більше 23 од. – сповільнений.

Індекс сенсibilізації (ІС) менше 2 од. вказує на відсутність сенсibilізації організму; більше 2 од. – на її наявність.

Генеральна сукупність становила – 1368 випадків (N=1368), шляхом простого випадкового вибору була сформована вибірка – 77 пацієнтів (n=77), чоловіків 72 (93,51%), жінок – 5 (6,49%) віком від 20 до 42 років, що є репрезентативною.

У відповідності до отриманих результатів токсикологічних досліджень на наявність МГ та етанолу в крові всіх хворих було розділено на 3 групи – першу, другу та третю.

До складу першої групи ввійшов 31 хворий з моноотруєнням МГ віком від 20 до 40 років, з них 28 осіб чоловічої статі (09,32%) та 3 особи жіночої статі (9,68%).

У складі другої групи – 25 пацієнтів з комбінованим отруєнням МГ та етанолом

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**  
**КЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ**

віком від 24 до 39 років, з них 23 особи чоловічої статі (92,00%) та 2 особи жіночої статі (8,00%).

У третій групі – 21 пацієнт з комбінованим отруєнням МГ в поєднанні з гострою нирковою недостатністю (ГНН) віком від 24 до 42 років, з них 21 особа чоловічої статі (29,8 %). Пацієнти третьої групи, окрім загальноприйнятої терапії, отримували додаткові заходи детоксикації (гемодіаліз) та фармацевтичної корекції, які були індивідуалізовані за результатами клініко-лабораторних, токсикологічних та функціональних досліджень.

**Результати дослідження.** На першому етапі досліджень вивчено клінічні та лабораторні показники у пацієнтів першої, другої та третьої груп. Порівняльна характеристика клінічних показників та результатів бальної оцінки тяжкості отруєння МГ у групах дослідження на початку лікування представлена в табл. 1.

Аналізуючи вік хворих у групах, було встановлено, що достовірних відмінностей не було, вік становив від 30-32 до 33-37 років. Також не відрізнялися достовірно показники дози токсичної речовини – МГ, що знаходилась у межах 178,75 – 190,51 мг. Концентрація етанолу в крові пацієнтів другої та третьої груп коливалися від 1,31 – 1,51 проміле.

Не відрізнялися достовірно показники гемодинаміки і дихання в першій, другій та третій групах. Лабораторне дослідження крові пацієнтів при поступленні не дало достовірної різниці між показниками лейкоцитів крові та біохімічними показниками, однак у другій групі спостерігалися найвищі показники гематокриту та ознаки зневоднення.

На другому етапі дослідження проводилася бальна оцінка тяжкості отруєння за шкалою Персона. Слід зазначити, що мала місце достовірна різниця між показниками бальної оцінки тяжкості отруєння за шка-

Таблиця 1

**Порівняльна характеристика клінічних показників та результатів бальної оцінки тяжкості отруєння МГ у групах дослідження на початку лікування**

Найменування показника	Група перша (МГ), n=31	Група друга (МГ+етанол)	Група третя (МГ+етанол+ГНН)
Число спостережень, M=77	31	25	21
Вік (роки)	30,32±1,15	31,53±1,35	33,73±5,58
Доза МГ, мг	185,67±25,17	178,75±67,54	190,51±54,88
Концентрація етанолу в крові, проміле	0	1,51±0,75	1,31±0,75
Термін лікування, днів	2,03±0,74	5,94±1,25 <sup>1</sup>	9,73±4,36 <sup>2</sup>
Кількість балів за шкалою PSS	5,32±2,01	14,4±0,92 <sup>1</sup>	20,65±3,36 <sup>2</sup>
Артеріальний тиск, мм.рт.ст.	121,37±14,81	106,75±16,62	110,61±12,36
Діурез, мл/добу	1246,85±325,87	1103,24±253,98	678,25±105,74 <sup>2</sup>
Гематокрит, (%)	38,21±0,85	42,46±0,93 <sup>1</sup>	39,27±1,11
Лейкоцити, (x10 <sup>9</sup> /л)	7,77±0,89	8,93±1,10	8,68±0,91

*Примітка:* <sup>1</sup> – різниця між показниками першої і другої груп достовірна (p<0,05);

<sup>2</sup> – різниця між показниками другої і третьої груп достовірна (p<0,05).

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**  
**КЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ**

лою Персона між першою, другою та третьою групами ( $p < 0,05$ ). Найбільшими ці показники були в третій групі у пацієнтів з тяжкими отруєннями, що були ускладнені синдромом тривалої компресії м'яких тканин. Також в зазначеній групі реєструвалися найбільші показники термінів лікування – понад 10 діб. Показник за шкалою, що перевищує 20 балів, свідчить про вкрай тяжкий стан хворого, що супроводжується багатьма патологічними синдромами. Порівняльна характеристика показників бальної оцінки пацієнтів за шкалою PSS також представлена в табл. 1.

На третьому етапі проведено дослідження крові в динаміці через 24, 48 та 72 години після надходження до відділення інтен-

сивної терапії та екстракорпоральної детоксикації. На даному етапі були вивчені розрахункові гематологічні показники крові хворих з метою оцінки характеру і ступеня виразності токсичного процесу. Вивчалися параметри токсикозу, тип реактогенності системної відповіді та наявність сенсibilізації у хворих з гострими отруєннями МГ у пацієнтів кожної групи. Результати дослідження розрахункових індексів інтоксикації представлені в табл. 2.

Стан хворих першої групи при надходженні до стаціонару супроводжувався незначним підвищенням показників загальної токсичності (рівнів ЛП, ЯП, ЯП), помірним гіперергічним типом реактивності системної відповіді на дію етіологічного

Таблиця 2

**Динаміка рівнів розрахункових гематологічних індексів токсичності на етапах лікування у хворих з гострим отруєнням МГ (М=77)**

Групи дослідж.	Етапи дослідження	Розрахункові індекси				
		ЛП, у.о.	ЯП, у.о.	ГП, у.о.	РП, у.о.	СІ, у.о.
перша група n=31	на початку	2,63±0,88	0,47±0,06	1,42±1,41	15,09±0,82	1,97±0,65
	через 24 год.	2,75±0,81	0,21±0,04	1,65±1,70	16,09±1,12	1,37±0,65
	через 48 год.	2,07±1,21	0,17±0,12	1,43±1,34	16,87±2,51	1,68±0,68
	через 72 години	1,46±0,45	0,31±0,04	0,71±0,75 <sup>1</sup>	16,61±1,9 <sup>1</sup>	1,53±0,21
друга група n=25	на початку <sup>1</sup>	9,46±0,45 <sup>1</sup>	0,31±0,04 <sup>1</sup>	1,71±0,75 <sup>1</sup>	15,61±1,92 <sup>1</sup>	3,53±0,21 <sup>1</sup>
	через 24 год.	9,65±0,90	0,47±0,06	2,12±1,45	17,09±0,82	3,37±0,65
	через 48 год.	8,07±1,20	0,46±0,12	1,43±1,66 <sup>1</sup>	19,87±2,51 <sup>1</sup>	2,68±0,68
	через 72 години	6,46±0,45	0,31±0,04	0,71±0,75 <sup>1</sup>	21,61±1,92 <sup>1</sup>	2,53±0,21 <sup>1</sup>
третя група n=21	на початку	11,46±0,45	0,31±0,04 <sup>1</sup>	1,91±0,67 <sup>1</sup>	9,61±1,92 <sup>1</sup>	8,53±0,21 <sup>1</sup>
	через 24 год.	10,07±1,20	0,46±0,12	2,43±1,51 <sup>1</sup>	11,87±2,51 <sup>1</sup>	6,68±0,68
	через 48 год.	9,65±0,90	0,47±0,06	2,12±1,82	12,87±2,72 <sup>1</sup>	5,37±0,65
	через 72 години	8,65±0,90	0,47±0,06	1,31±1,42	15,09±0,82	4,37±0,65

*Примітка:* <sup>1</sup> – різниця в групах по відношенню до норми достовірна ( $p < 0,05$ ); ЛП – лейкоцитарний індекс; ЯП – ядерний індекс; ГП – гематологічний індекс; РП – індекс реактивності системної відповіді; СІ – індекс сенсibilізації.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

чинника та відсутністю ознак сенсibilізації. У процесі лікування не спостерігалася достовірна зміна показників. Але, протягом всього періоду лікування мали місце ознаки сенсibilізації організму.

Стан хворих другої групи при надходженні до стаціонару супроводжувався значним підвищенням показників загальної токсичності (рівнів ЛП, ГП, ЯП), виразним гіперергічним типом реактивності системної відповіді та ознаками сенсibilізації. В процесі лікування відбувалися позитивні зміни: через 24 та 48 годин спостерігається достовірна динаміка до нормалізації рівнів ЛП у порівнянні з вихідним значенням. Але показники ЯП і ГП залишалися практично незмінними протягом 48 годин; через 72 годин з'явилася тенденція до нормалізації рівнів ГП, ЯП, РІ при стабільному показнику рівня сенсibilізації – СІ.

Стан хворих третьої групи при надходженні до стаціонару супроводжувався критичним підвищенням показників загальної токсичності (рівнів ЛП, ГП, ЯП), гіперергічним типом реактивності системної відповіді на дію етіологічного чинника та значними ознаками сенсibilізації. У процесі лікування відбувалися позитивні зміни у досліджуваних показниках: через 48 та 72 години – незначна динаміка рівнів ЛП і ЯП у порівнянні з вихідним значенням, через 72 години – динаміка до нормалізації рівнів ГП.

Досліджуючи динаміку індексу реактивності системної відповіді (ІР), встановлено, що в процесі лікування відбувалися наступні зміни: при надходженні до стаціонару мав місце переважно гіпоергічний тип системної відповіді на дію етіологічного чинника; через 48 і 72 години від початку лікування рівні ІР поступово нормалізуються.

На наступному етапі дослідження вивчався спільний вплив факторів моделі (розрахункових індексів інтоксикації) на варіацію результативного показника – тривалості лікування у пацієнтів третьої групи (комбіноване отруєння МГ + етанол + ГНН). На рис. 1 – 7 демонструються результати оцінки коефіцієнту детермінації –  $R^2$  між індексами токсичності та тривалістю лікування у пацієнтів з отруєнням МГ, ускладненим СТМТ ( $n=21$ ). Встановлено,

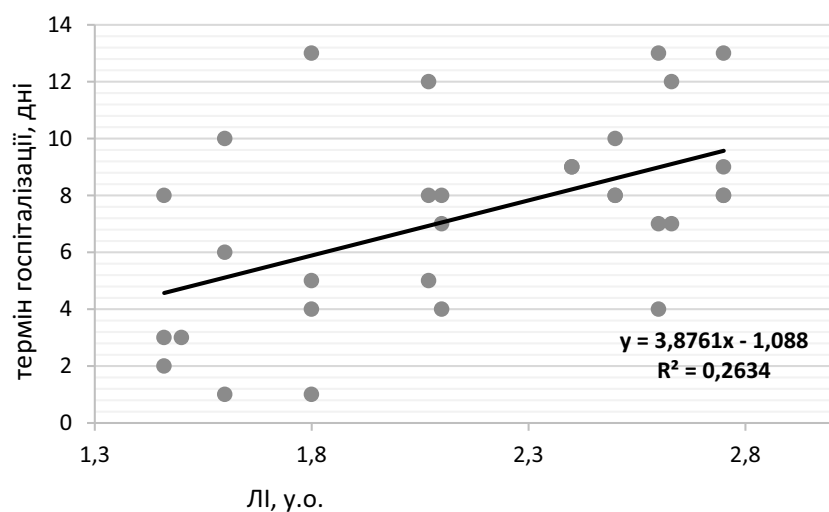
що показник коефіцієнту детермінації між терміном лікування та показником лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІ), (рис. 1) становить  $R^2=0,2634$ , що свідчить про низький рівень зв'язку між показниками. Ступінь зв'язку між терміном лікування та показником гематологічного індексу інтоксикації (ГІ) становить  $R^2=0,5662$ , що свідчить про високий рівень детермінації або тісний зв'язок між показниками (рис. 2). Ступінь зв'язку між терміном лікування та показником ядерного індексу інтоксикації (ЯІ) становить  $R^2=0,5267$ , що також свідчить про високий рівень детермінації або тісний зв'язок між показниками (рис. 3). Ступінь зв'язку між терміном лікування та показником індексу сенсibilізації (ІСІ) становить  $R^2=0,5459$ , що також свідчить про високий рівень детермінації або тісний зв'язок між показниками (рис. 4). Ступінь зв'язку між терміном лікування та показником індексу реактогенності (ІРІ) становить  $R^2=0,0647$ , що вказує на низький ступінь детермінації або відсутність загального зв'язку (впливу) між показниками (рис. 5).

Таким чином, за результатами оцінки індексів токсичності встановлено, що високий рівень детермінації між тривалістю лікування і розрахунковими гематологічними індексами токсичності виявився серед наступних індексів: ГІ –  $R^2=0,566$  (гематологічного), ЯІ –  $R^2=0,526$  (ядерного) та СІ –  $R^2=0,545$  (сенсibilізації).

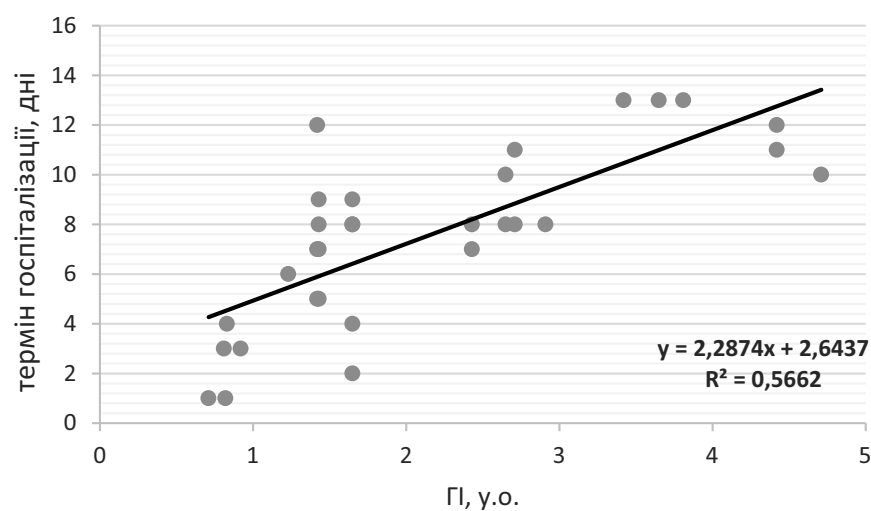
Перевищення показника  $R^2 \geq 0,5$  свідчить про наступне: високі показники зазначених розрахункових гематологічних індексів прогнозують тривалу госпіталізацію у пацієнтів з тяжкими формами отруєння МГ. Навпаки,  $R^2 \leq 0,5$  вказує на відсутність зв'язку між показниками (артеріальний тиск, добовий діурез, біохімічні показники), а також на відсутність їх прогностичного значення щодо оцінки розвитку анурії і ГНН, сепсису та інших життєво небезпечних ускладнень.

Прогностичне значення індексів інтоксикації дозволяє формувати індивідуалізовану стратегію лікування, яка передбачає ранній початок застосування методів штучної детоксикації (гемодіалізу, гемодіфільтрації) та налаштовує лікаря на тривалий процес лікування та реабілітації навіть тоді, коли в першу добу надходження до відділення інтенсивної терапії пацієнт ще

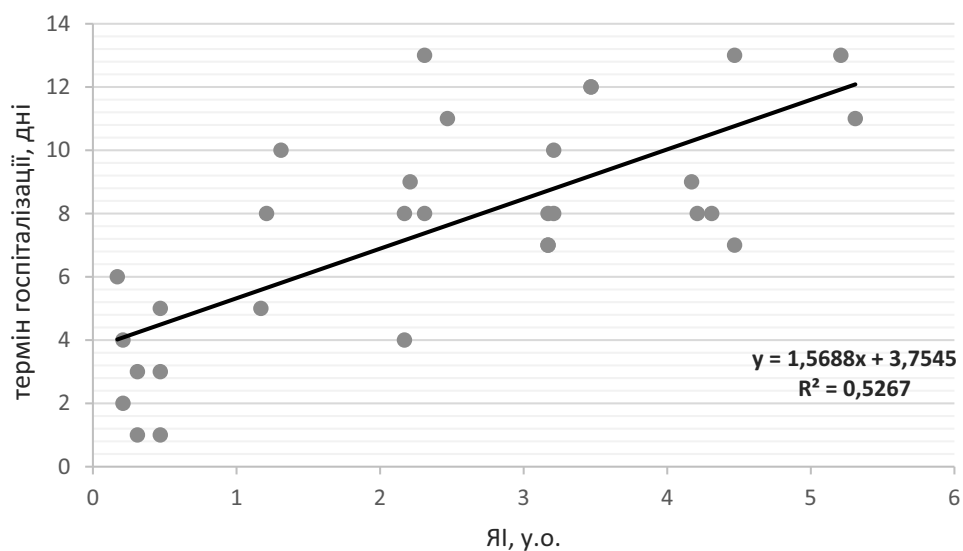
**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**  
**КЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ**



**Рис. 1.** Ступінь зв'язку (коефіцієнта детермінації –  $R^2$ ) між терміном лікування та показником лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІ).

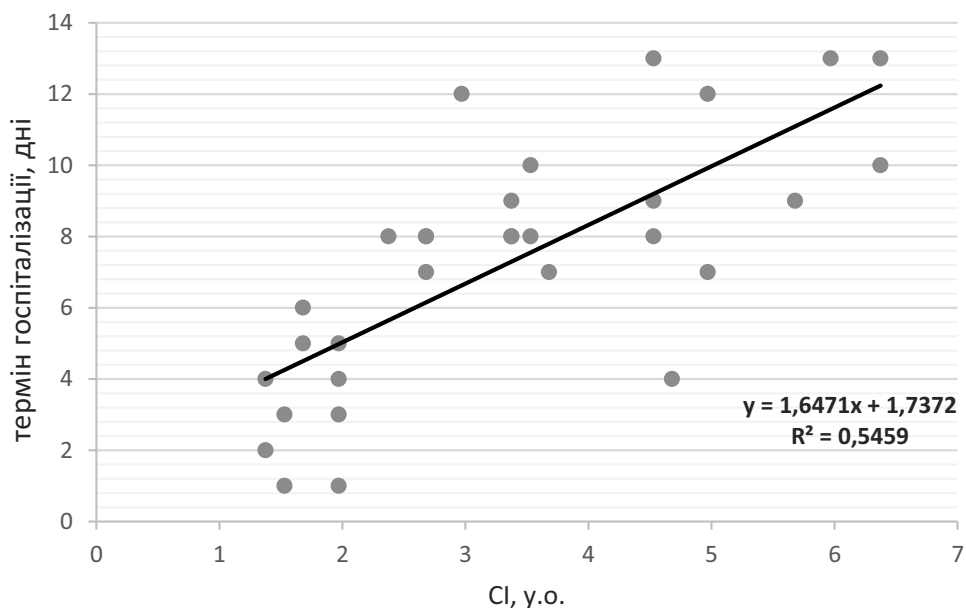


**Рис. 2.** Ступінь зв'язку (коефіцієнта детермінації –  $R^2$ ) між терміном лікування та показником гематологічного індексу інтоксикації (ГІ).

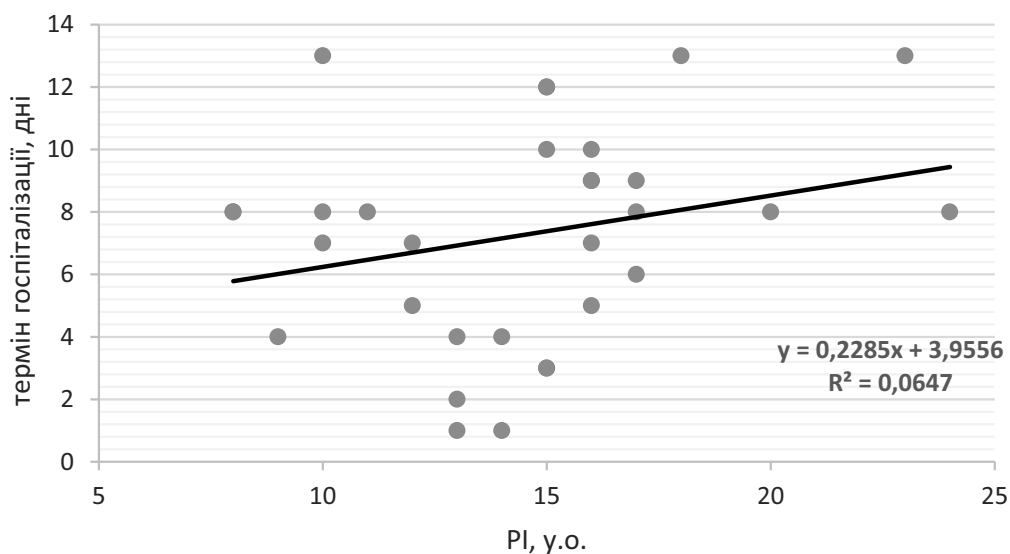


**Рис. 3.** Ступінь зв'язку (коефіцієнта детермінації –  $R^2$ ) між терміном лікування та показником ядерного індексу інтоксикації (ЯІ).

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**  
**КЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ**



**Рис. 4.** Ступінь зв'язку (коефіцієнта детермінації –  $R^2$ ) між терміном лікування та показником індексу сенсibilізації (CI).



**Рис. 5.** Ступінь зв'язку (коефіцієнта детермінації –  $R^2$ ) між терміном лікування та показником індексу реактогенності (PI).

немає явних клінічних ознак гострої ниркової недостатності і сепсису.

#### **Висновки**

Встановлено, що чутливими маркерами токсичного процесу при комбінованих отруєннях метадона гідрохлоридом і етанолом, що ускладнені розвитком гострої ниркової недостатності, є розрахункові

гематологічні індекси інтоксикації (ядерний, гематологічний та лейкоцитарний; індекс реактивності системної відповіді та сенсibilізації), що можуть стати підґрунтям при прогнозуванні перебігу соматогенної фази отруєння і прийняття рішення щодо раннього застосування методів штучної детоксикації організму.



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

### ЛІТЕРАТУРА

1. Андрющенко В.В. Особливості комбінованих отруєнь «вуличним» метадонном / В.В. Андрющенко, М.М. Калиш, Н.В. Курділь // Медицина неотложных состояний. – 2018. – №1(88). – С. 136–141.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.1.88.2018.124981>.
2. Андрющенко В.В. Структура ускладнень, причини летальності та клініко-морфологічні паралелі при гострих отруєннях метадону гідрохлоридом / В.В. Андрющенко, М.М. Калиш, Н.В. Курділь // Медицина неотложных состояний. – 2018. – №2(89). – С.104–09.  
DOI: [10.22141/2224-0586.2.89.2018.1.26611](http://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.2.89.2018.1.26611).
3. Андрющенко В.В. Проблемні питання діагностики й інтенсивної терапії гострих комбінованих отруєнь наркотичними речовинами / В.В. Андрющенко, М.М. Калиш, Н.В. Курділь // «Медицина неотложных состояний» №5(92), 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.5.92.2018.143262>
4. Іващенко О.В. Сучасні підходи до комплексної діагностики та лікування пацієнтів з комбінованими отруєннями метадонном в умовах спеціалізованого токсикологічного центру / О.В. Іващенко, В.В. Андрющенко, А.Г. Богомол, М.М. Калиш, Н.В. Курділь // Український медичний часопис. – 2018. – № 2 (124). – Т-2–III/IV. – С. 34–37.
5. Андрющенко В.В. Синдромологічний підхід до диференційної діагностики та антидотної терапії при комбінованих отруєннях наркотичними речовинами на догоспітальному етапі: у фокусі метадон / В.В. Андрющенко, С.М. Гарбар, О.В. Іващенко, М.М. Калиш, В.М. Падалка // «Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря». – 2018. – № 2–3 (71–72). – С.50–52. (Матеріали VI Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України». – Київ, 24–26 травня 2018).
6. Андрющенко В.В. Етіопатогенетичні чинники формування летальних наслідків при гострих отруєннях метадонном / В.В. Андрющенко // Матеріали дев'ятого британсько-українського симпозиуму «Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря». – Київ, 2018. – С.55–56.
7. Андрющенко В.В. Особливості сучасної структури гострих отруєнь психоактивними речовинами та лікарськими засобами серед дорослих / В.В. Андрющенко, С.М. Гарбар, О.В. Іващенко, М.М. Калиш, В.М. Падалка // Матеріали VII Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України». – Київ, 25 – 27 квітня 2018. – С. 127.
8. Васильєв Г.О. Синдром травматичного здавлювання/роздавлювання (краш-синдром) / Г.О.Васильєв, А.Г. Васильєв, С.М. Недашківський // Медицина неотложных состояний. – 2013. – №7 (54). – С.15–21.
9. Зозуля І.С. Стандарти діагностики і лікування гострих отруєнь: методичні рекомендації / І.С. Зозуля, О.В. Іващенко, Г.М. Проданчук. – К., 2003. – С. 20–23.
10. Іващенко О.В. Особливості клініки, діагностики й лікування при отруєнні метадонном / О.В. Іващенко, С.М. Недашківський // «Медицина неотложных состояний». – 2009. – №5(24). Електронна версія. Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/11160>.
11. Кучма А.Б. Аналіз навантаження на відділення інтенсивної терапії та госпітальний етап невідкладної допомоги за рахунок пацієнтів з гострим отруєнням метадонном / А.Б. Кучма, В.Ф. Струк, В.М. Падалка // «Медицина неотложных состояний». – 2016. – № 4 (75). Електронна версія. Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/43204>.
12. Недашківський С.М. Гостра ниркова недостатність при тяжких отруєннях метадонном / С.М. Недашківський // «Медицина неотложных состояний». – 2015. – № 1 (64). Електронна версія. Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/40225>.
13. Пат. 74280 України, G 01 N 33/48, A 61B 10/00. Спосіб вибору методу детоксикаційної терапії / М.Г. Проданчук, Б.С. Шейман, О.І. Осадча, Н.О. Волошина (Україна); заявник і власник патенту Ін-т екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя. — № 74280; заявл. 22.01.04; опубл. 15.11.05. Бюл. № 11.
14. Пат. 76227 України, G 01 N 33/48, A 61B 10/00. Спосіб діагностики етіологічного чинника токсемії / М.Г. Проданчук, Б.С. Шейман, О.І. Осадча, Н.О. Волошина (Україна); заявник і власник патенту Ін-т екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя. — № 76227; заявл. 19.05.04; опубл. 17.07.06. Бюл. № 7.
15. Проданчук М.Г. Спосіб вибору методу детоксикаційної терапії / М.Г. Проданчук, Б.С. Шейман, О.І. Осадча, Н.О. Волошина // Реєстр галузевих нововведень. – 2006. – № 24-25. – С. 151–152.
16. Проданчук М.Г. Спосіб діагностики та лікування ендотоксикозу / М.Г. Проданчук, Б.С. Шейман, О.І. Осадча, Н.О. Волошина // Реєстр галузевих нововведень. – 2006– № 22-23. – С. 113.
17. Шейман Б.С. Клінічні настанови з використання методів екстракорпоральної терапії для лікування гострих отруєнь / Б.С. Шейман. – К.: МОЗ України, 2011. – 120 с.
18. Madden M.E. The methadone epidemic: methadone-related deaths on the rise in Vermont / M.E. Madden, S.L. Shapiro // Am J Forensic Med Pathol. – 2011, Jun. – №32(2). – P.131–5.
19. Methadone-related deaths - epidemiological, pathohistological, and toxicological traits in 10-year retrospective study in Vojvodina, Serbia / V. Mijatović, I. Samojlik, N. Ajducovich, [at al.]. // J Forensic Sci. – 2014, Sep. – № 59 (5). – P.280–5.
20. Poisoning Severity Score: Grading of acute poisoning / H. Persson, G. Sjöberg, J. Haines [at al.] // J Toxicology – Clinical Toxicology. – 1998. – № 36. – P. 205–13.
21. Methadone overdose causing acute cerebritis and multi-organ damage / J. Rando, S. Szari, G. Kumar [at al.]. // Am J Emerg Med. – 2016, Feb. — №34 (2). – P.343.
22. Me-thadone toxicity in a poisoning referral center / M. Moudi, N. Eizadi-Mood, F. Gheshlaghi, [at al.]. // J Res Pharm Pract. 2013. Jul. – №2(3). – P. 130–4.
23. Methadone-related deaths. A ten-year overview / C. Vignali, C. Stramesi, L. Morini, [at al.]. // Forensic Sci Int. 2005. Dec. 257. – P. 172–6.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

### ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ КОМБИНИРОВАННЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ МЕТАДОНОМ И ЭТАНОЛОМ, ОСЛОЖНЕННЫХ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В.В. Андриющенко, Н.В. Курдиль

Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи,  
отделение интенсивной терапии и экстракорпоральной детоксикации, г. Киев, Украина

**РЕЗЮМЕ.** В последние годы участились случаи комбинированных отравлений метадона гидрохлорид и этанолом, осложненные развитием острой почечной недостаточности, что определило необходимость поиска новых более эффективных методов диагностики и лечения данной категории больных.

**Цель:** изучить особенности клинических, биохимических показателей и гематологических индексов токсичности у пациентов с комбинированными отравлениями метадона гидрохлоридом тяжелой степени и оценить их прогностическую значимость в формировании осложнений (острой почечной недостаточности).

**Материал и методы.** Проведено комплексное клиническое, биохимическое и токсикологическое исследование 77 пациентов с острыми отравлениями метадона гидрохлоридом, проходивших лечение в 2016-2018 гг. в Киевском токсикологическом центре. Изучались гематологические индексы токсичности (ядерный, гематологический, лейкоцитарный, реактивности системного ответа, сенсибилизации) через 24, 48 и 72 часа после поступления. Оценка достоверности показателей в группах исследования проводилась по t-критерию Стьюдента с уровнем значимости  $p < 0,05$ , для проверки степени влияния параметров токсичности на сроки лечения применяли коэффициент детерминации —  $R^2$ .

**Результаты.** Среди пациентов ( $n=77$ ), мужчин было 72 (93,51%), женщин — 5 (6,49%) в возрасте от 20 до 42 лет. Пациенты были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 31 пациент с моноотравлениями метадона гидрохлоридом; во вторую группу — 25 пациентов с комбинированным отравлением метадона гидрохлоридом и этанолом; в третью группу — 21 пациент с комбинированными отравлениями метадона гидрохлоридом и этанолом на фоне острой почечной недостаточности. Установлено, что в отличие от биохимических и клинических показателей, гематологические индексы интоксикации имели высокую степень корреляционной связи с показателем продолжительности лечения. Высокий уровень гематологических показателей токсичности, выявленных в первые сутки, свидетельствовал о высокой потенциальной угрозе развития опасных осложнений (острой почечной недостаточности, сепсиса и т.д.), что подтверждалось высокими уровнями коэффициента детерминации ( $R^2 \geq 0,5$ ) между показателями индексов и продолжительностью лечения. Уровень связи между показателем продолжительности лечения, центральной гемодинамикой и биохимическим показателем был низким ( $R^2 \leq 0,5$ ), что не позволяло использовать их как прогностические.

**Выводы.** Установлено, что чувствительными маркерами токсического процесса при комбинированных отравлениях метадона гидрохлоридом являются расчетные гематологические индексы токсичности, которые могут быть положены в основу при прогнозировании раннего развития острой почечной недостаточности и позволяют принять решение о необходимости раннего проведения гемодиализа.

**Ключевые слова:** острые отравления, гематологические индексы, метадона гидрохлорид.

### CHARACTERISTICS OF HAEMATOLOGICAL TOXICITY INDICES IN COMBINED POISONING WITH METHADONE AND ETHANOL COMPLICATED BY ACUTE RENAL FAILURE

V. Andryushchenko, N. Kurdil

Kyiv City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Department of Intensive Care  
and Extracorporeal Detoxification, Kyiv, Ukraine

**ABSTRACT.** In recent years cases of combined poisoning with methadone hydrochloride and ethanol complicated by the development of acute renal failure became more common, and this induced the search for new and more efficient methods of diagnostics and treatment in this category of patients.

**Objective:** to investigate peculiarities of clinical, biochemical parameters and haematological toxicity indices in patients with combined severe poisoning with methadone hydrochloride and assess their predictive value in formation of complications (acute renal failure).

**Materials and methods.** Complex clinical, biochemical and toxicological study of 77 patients with acute poisoning with methadone hydrochloride, who underwent treatment in 2016-2018 in Kyiv Toxicological Centre, was performed. Haematological toxicity indices (nuclear, haematological, leukocytic, systemic response reactivity, sensitization) were studied 24, 48 and 72 hours following admission. Assessment of the confidence of parameters in the study groups was performed by Student's t-test with the significance level of  $p < 0.05$ ; determination factor  $R^2$  was used to verify the degree of influence of toxicity parameters on the treatment duration.

**Results.** The patient population consisted of 72 (93.51 %) males and 5 (6.4 %) females aged 20 to 42 years. Patients were divided into 3 groups. The first group included 31 patients with methadone hydrochloride mono-poisoning; the second group included 25 patients with combined poisoning with methadone hydrochloride and ethanol; and group 3 included 21 patients with combined poisoning with methadone hydrochloride and ethanol at the background of acute renal failure. It has been established that unlike biochemical and clinical parameters, haematological intoxication indices have a high degree of correlation with the duration of treatment. Within the first 24 hours, high level of haematological toxicity parameters suggested high potential threat of dangerous complications (acute renal failure, sepsis, etc.) that was confirmed by the high level of determination factor ( $R^2 \geq 0.5$ ) between parameters and treatment duration. The level of correlation between treatment duration and parameters of central haemodynamics and biochemical parameters was low ( $R^2 \leq 0.5$ ) that did not allow to use them as the predictive ones.

**Conclusion.** It has been established that estimated haematological toxicity indices are the sensitive markers of the toxic process in combined poisoning with methadone hydrochloride that may form the basis for prediction of early development of acute renal failure and making a decision on early haemodialysis.

**Key Words:** acute poisoning, haematological toxicity indices, methadone hydrochloride.

Надійшла до редакції 20.05.2019 р.