

НАРУШЕНИЯ ГОМЕОСТАЗА ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ПСИХОТРОПНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

М. В. Белова, К. К. Ильяшенко, Т. В. Ермохина,
Е. А. Лужников, Б. В. Давыдов, С. Б. Матвеев

НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва

Homeostatic Disorders in Acute Poisoning by Psychotropic Agents

M. V. Belova, K. K. Ilyashenko, T. V. Yermokhina,
Ye. A. Luzhnikov, B. V. Davydov, S. B. Matveyev

N. V. Sklifosofsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

Цель исследования: выявить влияние выраженности окислительного стресса на показатели гомеостаза у больных в критическом состоянии при острых отравлениях психотропными препаратами. **Материалы и методы.** У 43 больных с острыми отравлениями психотропными препаратами тяжелой степени изучали компоненты системы ПОЛ-АОС, гемореологические и иммунологические показатели, маркеры эндогенной интоксикации до начала интенсивной детоксикационной терапии и на фоне лечения. **Результаты.** С первых часов отравления выявлены дисбаланс в системе ПОЛ-АОС со значительным преобладанием процессов пероксидации, нарушения вязкостных характеристик крови, проявления вторичного иммунодефицита и эндогенной интоксикации. Прослежена динамика изучаемых показателей на фоне детоксикационного лечения и в ранней соматогенной стадии заболевания. **Выводы.** У больных с критическими состояниями, обусловленными острыми отравлениями, выраженность окислительного стресса оказывает влияние на динамику других показателей гомеостаза и определяет тяжесть эндотоксикоза на всех этапах заболевания. **Ключевые слова:** окислительный стресс, острые отравления психотропными препаратами, гомеостаз.

Objective: to determine the impact of the degree of oxidative stress on homeostatic parameters in critically ill patients with acute poisoning by psychotropic agents (PTA). **Materials and methods.** The components of lipid peroxidation (LPO) and the antioxidative system (AOS), blood rheological and immunological parameters, and the markers of endogenous intoxication were studied in 43 patients with severe acute PTA intoxication before and during intensive detoxification therapy. **Results.** The first hours of poisoning were marked by LPO-AOS imbalance with a significant preponderance of peroxidation processes, by impaired blood viscous properties, the manifestations of secondary immunodeficiency and endogenous intoxication. There were changes in the study parameters during detoxification therapy and at the early somatogenic stage of the disease. **Conclusion.** In patients with acute poisoning-induced critical conditions, the degree of oxidative stress affects the time course of homeostatic changes and determines the severity of endotoxikosis at all stages of the disease. **Key words:** oxidative stress, acute poisoning by psychotropic agents, homeostasis.

Одним из основных положений всех современных концепций патогенеза различных заболеваний является нарушение структуры клеточных мембран, механизм которого может быть различным, однако, универсальным молекулярным фактором их повреждения является перекисное окисление липидов (ПОЛ) [1].

Процессы свободнорадикального окисления (СРО), частью которых является ПОЛ клеточных мембран, непрерывно протекают во всех тканях и при условии определенной интенсивности принимают участие в нормальных метаболических процессах и регуляторных функциях клетки [2]. Показано, что у больных реанимационного профиля свободно-радикальные процессы протекают наиболее интенсивно, а защитные механизмы, направленные на связывание токсичных метаболитов, снижены [3–5].

Особое значение процессы ПОЛ и состояние антиоксидантной системы (АОС) имеют в патологии отравлений химической этиологии. Высказывают предположение о том, что образование перекисных радикалов необходимо для осуществления метаболизма ксенобиотиков [6]. Известно также, что под действием ксенобиотиков интенсифицируются процессы СРО [7, 8]. При острых экзотоксикозах наблюдаются существенные нарушения в различных регуляторных системах организма, включающих изменение реологических свойств крови, иммунного статуса, в той или иной степени выраженную эндогенную интоксикацию [5, 8, 9].

В настоящее время в структуре острых экзотоксикозов наибольший удельный вес составляют острые отравления психотропными препаратами, которые дают около 10% летальных случаев при этой патологии [8].

Динамика показателей гомеостаза у больных в критическом состоянии при острых отравлениях психотропными препаратами

Параметры гомеостаза	Норма	Значения показателей в различные сроки обследования		
		исход	1-е сут	3-и сут
ДК, D233/мг. мл	0,62±0,03	1,70±0,21*	1,67±0,14*	1,84±0,20*
МДА, мкмоль/л	1,27±0,07	3,29±0,34*	3,00±0,21*	3,32±0,45*
ТФ, мкг/мл. мг	3,24±0,15	5,40±0,56*	6,81±0,89*	7,76±0,90*
ЦП, мг/100 мл	31,8±2,1	31,07±1,78	35,8±0,89	29,50±2,56
К, усл. ед.	1,12±0,1	3,76±0,70*	2,73±0,50*	3,52±0,65*
Вязкость плазмы, сП	1,8±0,02	2,52±0,12*	2,43±0,18*	2,35±0,07*
АЭ,% оп. пл	10,0±0,2	13,20±0,37*	20,6±4,2*	11,5±0,7*
АТ,% оп. пл.	30,0±2,0	30,8±2,5	25,2±8,5	47,0±1,4*
ФГ, г/л	3,2±0,3	4,9±0,5*	6,8±0,5*	8,6±2,7*
Лейкоциты, тыс/мкл	6,5±3,0	18,4±3,2*	17,6±1,3*	13,0±1,4
Лимфоциты, %	28,9±9,0	8,1±1,8*	5,5±0,5*	16,1±2,9
Т-лимф, %	55,0±3,0	44,0±5,0	66,3±4,9*	70,4±5,4*
В-лимф, %	14,0±2,0	7,6±1,5*	9,0±0,9*	9,6±0,8*
НСТ-тест,%	8,6±0,5	32,6±2,9*	42,2±6,4*	25,3±2,9*
IgM	1,5±0,1	1,1±0,4	1,4±0,1	1,4±0,2
IgG	12,0±1,2	8,2±1,7	9,9±0,7	9,0±1,2
БЦИК	26,0±1,0	29,3±3,0	22,7±2,3	35,8±8,7
СЦИК	43,0±1,0	43,2±8,3	58,5±5,6*	72,3±11,7*
МЦИК	76,0±2,0	84,7±13,4	158,5±18,5*	199,8±15,1*
ЭКА	40,70±2,18	26,57±3,34*	33,12±2,92*	31,00±3,56*
ОКА	47,80±0,73	40,43±2,69*	40,8±2,66*	42,09±3,60
РССА	0,84±0,05	0,66±0,08	0,80±0,03	0,73±0,04
СМП,254	0,219±0,008	0,356±0,018*	0,303±0,015*	0,331±0,027*
КИ	5,40±0,32	15,06±2,60*	10,77±1,14*	11,89±1,31*

Примечание. * — достоверность отличия от нормы $p < 0,05$.

Цель исследования: влияния окислительного стресса на показатели гомеостаза у больных в критическом состоянии при острых отравлениях психотропными препаратами.

Материалы и методы

Обследовано 43 больных с острыми отравлениями психотропными препаратами тяжелой степени, находившихся на лечении в отделении токсикологической реанимации НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского. Все больные при поступлении в стационар находились в коматозном состоянии, осложненном острой дыхательной недостаточностью и расстройствами центральной гемодинамики. Через сутки после проведения комплекса детоксикационных мероприятий у 35 (81,4%) больных токсикогенная стадия завершалась, в 8 случаях (18,6%) в крови определяли токсиканты и/или их метаболиты в концентрациях ниже терапевтических. К 3-м суткам 18 пациентов пришли в сознание, у остальных отмечали проявления токсико-гипоксической энцефалопатии; в 12 случаях (27,3%) диагностировали пневмонию, 23 (53,5%) больным продолжали ИВЛ. Лабораторные исследования проводили до начала интенсивной детоксикационной терапии и на фоне лечения через одни и трие суток.

Для оценки окислительного стресса определяли в сыворотке крови показатели ПОЛ: диеновые конъюгаты (ДК) [10], малоновый диальдегид (МДА) [11] и АОС: α -токоферол (ТФ) [12], церулоплазмин (ЦП) [13]. Рассчитывали коэффициент окислительного стресса (К), отражающий дисбаланс системы ПОЛ-АОС [14].

Иммунологические исследования включали определение в крови: концентрации лейкоцитов и лимфоцитов, относительного содержания Т- и В-лимфоцитов [15], концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G [16], уровней циркулирующих иммунных комплексов по фракциям больших (БЦИК), средних (СЦИК) и малых (МЦИК) размеров [17]. Состояние

кислородозависимого метаболизма фагоцитирующих нейтрофилов оценивали по НСТ-тесту [18].

Среди гемореологических параметров исследовали: вязкость плазмы на ротационном вискозиметре АКР-2, агрегационную активность эритроцитов (АЭ) по методу [19] и тромбоцитов (АТ) [20], уровень фибриногена (ФГ) [21].

Выраженность процессов эндотоксикоза в крови определяли по уровню среднемолекулярных пептидов (СМП) [22]. Эффективную (ЭКА) и общую (ОКА) концентрации сывороточного альбумина исследовали с помощью флюоресцентного зонда К-35 на приборе «АКЛ-ЗОНД-1», рассчитывали показатель резерва связывающей способности альбумина (РССА) [23] и коэффициент интоксикации КИ [24].

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t -критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований представлены в таблице. У всех обследованных больных при поступлении в стационар обнаруживали интенсификацию процессов пероксидации — уровни как первичных, так и вторичных продуктов ПОЛ превышали норму более чем в 2,6 раза. При этом достоверное увеличение концентрации эндогенного антиоксиданта — ТФ в 1,7 раза не обеспечивало компенсации перекисных процессов. В результате дисбаланс в системе ПОЛ-АОС выразился в более чем трехкратном превышении коэффициентом К нормального значения.

Появление в крови ксенобиотиков, их агрессивных метаболитов, а также образующихся токсикантов эндогенной природы уже с первых часов отравления вызывает изменения в иммунной сис-

теме. Исходное состояние показателей иммунитета у обследованных больных характеризовалось выраженной лимфоцитопенией — число лимфоцитов было вдвое меньше нижней границы нормы. Это происходило как за счет достоверного двукратного снижения доли В-лимфоцитов, так и из-за менее выраженного (на 20%) снижения доли Т-лимфоцитов. Расстройства гуморального звена иммунитета проявлялись падением концентраций IgM на 27% и IgG на 30% и тенденцией к увеличению МЦИК. Указанные изменения являются признаками вторичного иммунодефицита, наблюдаемого при всех острых заболеваниях химической этиологии [9, 25]. Обращает на себя внимание выраженная активация процессов кислородозависимого метаболизма фагоцитирующих нейтрофилов, проявляющаяся в увеличении НСТ-теста в 3,8 раза, в сочетании с трехкратным увеличением числа лейкоцитов в крови, что в свою очередь усиливает процессы СРО.

У наблюдаемых больных отмечено достоверно значимое исходное увеличение вязкости плазмы в 1,4 раза, агрегационной активности эритроцитов в 1,3 раза и концентрации ФГ в 1,5 раза, что указывало на нарушения кровотока на уровне микроциркуляции, обусловленные расстройствами кислородотранспортной функции крови вследствие острой дыхательной недостаточности и неэффективной гемоциркуляции.

Кислородозависимые процессы, рассмотренные выше, сопровождались увеличением в крови уровня СМП в 1,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с нормой, что указывало на наличие эндотоксикоза. Это подтверждалось достоверно значимым снижением ОКА и ЭКА в 1,2 и 1,5 раза, соответственно, и расчетного показателя РССА в 1,3 раза ($p > 0,05$). Преобладание процессов образования эндотоксинов над их естественной детоксикацией отразилось в почти трехкратном превышении нормы КИ.

По нашему мнению, первичную реакцию системы ПОЛ-АОС на острую химическую травму можно рассматривать как саногенетическую, направленную по мнению ряда авторов, на осуществление метаболизма ксенобиотиков [6] и поддержание на должном уровне параметров гомеостаза [2].

Через сутки, после проведения методов искусственной детоксикации организма и выведения экзотоксикантов, концентрации ДК и МДА имели слабую тенденцию к снижению, но достоверно не отличались от исходных значений. При этом возрастал антиокислительный потенциал сыворотки крови, что выражалось повышением концентрации ТФ ($p < 0,05$) на 26%. Это свидетельствовало о дальнейшем напряжении компенсаторных возможностей системы в целом. На включение дополнительных механизмов поддержания окислитель-

но-антиоксидантного равновесия указывало и повышение уровня ЦП на 15,2% ($p < 0,05$). Как известно, помимо переноса меди из печени, где осуществляется его синтез, к органам и тканям, в которых медь функционирует в составе ряда окислительно-восстановительных ферментов, прежде всего — цитохром-с-редуктазы и супероксиддисмутазы, а также переноса электронов и окислительного катализа, ЦП является оксидазой со смешанными функциями, проявляя аминоксидазные и супероксид-перехватывающие свойства, пероксидазную и феррооксидазную активность [26]. В результате коэффициент К снижался на 27,4% ($p < 0,05$), что свидетельствовало об уменьшении дисбаланса в системе ПОЛ-АОС.

В эти сроки отмечали тенденцию к уменьшению лейкоцитоза, однако число лейкоцитов достоверно превышало норму в 2,7 раза. Усугубилась лимфоцитопения, но при этом на треть от исходного уровня возросла доля Т-лимфоцитов, а В-лимфоцитов — на 18%. Концентрации IgM и IgG достигали нижней границы нормы. Происходило дальнейшее увеличение кислородозависимого метаболизма нейтрофилов и количества СЦИК и МЦИК в 1,3 и 1,9 раз относительно исходных показателей. Сохранялась гипервискозность крови.

Уменьшение дисбаланса в системе ПОЛ-АОС сопровождалось положительной динамикой показателей эндотоксикоза: по сравнению с исходным происходило достоверное снижение уровня СМП на 15%, повышение ЭКА на 24% ($p < 0,05$) и РССА на 21% ($p < 0,05$). КИ уменьшался в 1,5 раза по сравнению с исходным показателем.

Интенсивность процессов перекисидации к 3-м суткам возвращалась к исходным значениям. Уровень ТФ продолжал увеличиваться, хотя достоверно не отличался от предыдущих значений. Уровень ЦП снизился на 17,5% ($p > 0,05$), что, вероятно, обусловлено его перерасходом на обезвреживание свободных радикалов [27], а также снижением синтеза в печени в условиях нарушения региональной гемодинамики. Результатом этих процессов явилось повторное повышение уровня дисбаланса ПОЛ/АОС.

К 3-м суткам выявлен рост агрегационной активности тромбоцитов в 1,6 раза по сравнению с нормой. Объяснение этому мы видим в повреждающем действии возрастающего ПОЛ клеточных мембран тромбоцитов, что в совокупности с дальнейшим повышением концентрации ФГ в условиях сохраняющейся гипервискозности плазмы, способствует прогрессированию нарушений микроциркуляции.

Наблюдалось относительное снижение лейкоцитоза, который при этом вдвое превышал норму. Число лимфоцитов приближалось к нормальным значениям, в основном, за счет роста количества Т-лимфоцитов. Образование супероксидного радика-

ла кислорода снизилась в 1,7 раза, однако достоверно значимо превышало норму в 2,9 раза. Количество патогенных фракций ЦИК продолжало нарастать, что, на наш взгляд, обусловлено усилением процессов пероксидации, которые также усиливали выраженность эндотоксикоза. Это проявлялось нарастанием уровня СМП и снижением показателей транспортной способности альбумина крови, свидетельствующих об ослаблении детоксикационных возможностей организма.

Полученные нами результаты подтверждают мнение ряда авторов, что процессы ПОЛ можно расценивать как один из фундаментальных молекулярных механизмов патогенеза забо-

леваний, связанных с напряжением регуляторных систем, направленных на поддержание гомеостаза [1, 2, 28].

Заключение

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что у больных с критическими состояниями, обусловленными острыми отравлениями психофармакологическими препаратами, развивается окислительный стресс, выраженность которого оказывает влияние на динамику показателей гомеостаза и определяет тяжесть эндотоксикоза на этапах заболевания.

Литература

1. *Зенков Н. К., Кандалицева Н. В., Ланкин В. З. и др.* Фенольные биоантиоксиданты. Новосибирск: СО РАМН; 2003.
2. *Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньщикова Е. Б.* Окислительный стресс. Биохимические и патологические аспекты. М.: Наука; 2001.
3. *Малышев В. Д., Потанов А. Ф., Третицец В. Е., Шило В. Ю.* Нарушение процессов перекисного окисления липидов у хирургических больных на этапах лечения. Анестезиология и реаниматология. 1994; 6; 53–59.
4. *Абакумов М. М., Позодина А. Н., Голиков П. П., соавт.* Биохимические критерии оценки тяжести состояния раненных с огнестрельными повреждениями груди и живота. Вестник хирургии, 1994; 157 (4); 57–61.
5. *Рык А. А., Мусселиус С. Г., Давыдов Б. В. и др.* Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система у больных с различной степенью гепатопатии при отравлении бледной поганкой. Токсикол. вестн. 1996; 6; 5–12.
6. *Белевич Н. П., Дмитриев Л. Ф., Баутина А. Л., Иванов И. И.* Два пути гидроксирования полициклических углеводов в мембранах эндоплазматического ретикула. Биол. науки 1988; 4; 37–41.
7. *Дурнев А. Д., Середенин С. Б.* Роль свободных радикалов кислорода в мутагенных эффектах лекарств и других ксенобиотиков Химико-фармацевтический журн. 1990; 10; 7–14.
8. *Лужников Е. А., Костомарова Л. Г.* Острые отравления: рук-во для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2000.
9. *Ястребова Е. В., Гольдфарб Ю. С., Ильяшенко К. К. и др.* Сравнительная оценка нарушений гомеостаза при эндотоксикозе у больных с острыми отравлениями наркотиками и психотропными препаратами. В кн.: Актуальные вопросы диагностики и лечения эндотоксикозов: мат. гор. науч.-практ. конф. М., 2000. 9–11.
10. *Каган В. Е., Орлов В. Н., Прилипко Л. И.* Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. М., 1986.
11. *Гаврилов В. Б., Гаврилова А. Р., Мажуль Л. М.* Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. Вестн. мед. химии 1987; 33 (1); 188–192.
12. *Duggan D. E.* Spectrofluorometric determination of tocopherol. Arch. Biochem. Biophys. 1959; 84 (1); 116–122.
13. *Ravin H. A.* An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. J. Lab. Clin. Med. 1961; 58 (1); 161–168.
14. *Давыдов Б. В., Полушников В. Ю., Голиков П. П., Голиков А. П.* Интегральная оценка баланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Клини. лаб. диагностика: тез. докл. 4 Всесоюз. съезд специалистов по лабораторной диагностике. М.; 1991. 48–49.
15. *Joudal M., Holm C., Wigsell H.* Surface markers on human T- and B-lymphocytes. J. Exp. Med. 1972; 136: 207–215.
16. *Manchini G., Carbonara A. O., Harems J. F.* Immuno-chemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochem. 1965; 2 (3): 235–254.
17. *Горячева Н. В., Булава Г. В., Ветошкин А. Н., Годков М. А.* Модификация определения циркулирующих иммунных комплексов различных величин в сыворотке крови человека. Клини. и лаб. диагностика 1997; 5: 77–79.
18. *Бажора Ю. И., Тимошевский В. Н., Протченко П. З. и др.* Упрощенный метод НСТ-теста. Лабораторное дело 1981; 4: 198–199.
19. *Шестаков В. А., Александрова К. П.* Агрегация эритроцитов у больных тромбоэмболическими поражениями магистральных сосудов. Кардиология 1974; 4: 19–24.
20. *Born Y. V. R.* Quantitative investigations into aggregation of blood platelets J. Physiol. (London) 1962; 162: 67.
21. *Рутберг Р. А.* Простой и быстрый метод одновременного определения скорости рекальцификации и фибрина крови. Лабораторное дело 1961; 6: 6–9.
22. *Габриэлян И. И.* Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: метод. рекомендации. М., 1985.
23. *Грызунов Ю. А., Добрецов Г. Е.* Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. М.: Ириус; 1994.
24. *Гаврилов В. Б., Бидула М. М., Фурманчук Д. А.* Снижение эффективной концентрации альбумина как индикатор дисбаланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови при эндогенной интоксикации. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. М., ГЭОТАР-Медицина; 1998. 132–139.
25. *Алехин Ю. Д., Мамонов А. В., Решетова Н. В.* Изменение в системе иммунитета как один из факторов формирования критических состояний при острых отравлениях психотропными препаратами и фосфорорганическими инсектицидами. В кн.: Диагностика, клиника и лечение критических состояний при острых отравлениях и эндотоксикозах. М.; 1988. 95–98.
26. *Санина О. Л., Берчинских Н. К.* Биологическая роль церулоплазмينا и возможности его применения (обзор литературы). Вестн. мед. химии 1986; 32 (5); 7–14.
27. *Клебанов Г. И., Теселкин Ю. О., Бабенкова И. В. и др.* Антиоксидантная активность сыворотки крови. Вестн. РАМН 1999; 2: 15–22.
28. *Kehrer J. P.* Free radicals as mediators of tissue injury and disease Crit. Rev. Toxicol. 1993; 23 (1): 21–48.

Поступила 14.04.06