ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В НЕОТЛОЖНОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

М. В. Белова, К. К. Ильяшенко, Е. А. Лужников

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

Oxidative Stress in Emergency Toxicology

M. V. Belova, K. K. Ilyashenko, Ye. A. Luzhnikov

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

Цель исследования **— сравнительная оценка интенсивности окислительного стресса (ОС) при острых отравлениях различными токсикантами.** ***Материал и методы*****. 287 больных с острыми отравлениями психофармакологическими средствами, этанолом и веществами прижигающего действия.** ***Результаты*****. Обнаружена связь между проявлениями ОС и тяжестью отравления. Выявлено влияние экспозиции токсиканта и осложнений токсикогенной фазы острых отравлений выше указанными токсикантами на интенсивность ОС.** ***Заключение*****. Интенсивность ОС при изучаемых отравлениях возрастает пропорционально тяжести интоксикации, экспозиции токсиканта в организме. Наличие гемолиза, ожога верхних дыхательных путей и хронического алкоголизма усугубляют ОС.** ***Ключевые слова:*** **окислительный стресс, острые отравления, химический ожог, хронический алкоголизм.**

Objective**: to comparatively assess the intensity of oxidative stress (OS) in acute poisonings by various toxic chemicals.** ***Subjects and methods*****. Two hundred and eighty-seven patients with acute poisoning by psychopharmacological agents, ethanol, and cauterants were examined.** ***Results*****. A correlation was found between the manifestations of OS and the severity of poisoning. The investigators revealed the impacts of exposure to toxic chemicals and complications of the toxicogenic phase of acute poisoning by the above toxicants on the intensity of OS.** ***Conclusion*****. The intensity of OS in the poisonings under study increases in proportion to the severity of intoxication, toxicant exposure in the body. The presence of hemolysis, upper airway burn, and chronic alcoholism deteriorate OS.** ***Key words*****: oxidative stress, acute poisonings, chemical burn, chronic alcoholism.**

Нарушение перекисного гомеостаза сопровождает многие патологические состояния [1, 2] и приобретает особое значение при острых химических отравлениях [3, 4]. Процессы свободно-радикального окисления, которые активируются под действием ксенобиотиков [3—5], по мнению ряда авторов, участвуют в их биотрансформации [3, 6, 7]. В то же время, образующиеся метаболиты могут обладать свойствами свободных радикалов и оказывать повреждающее действие на клетки организма [3, 5, 7].

Цель исследования — сравнительная оценка окислительного стресса (ОС) при острых отравлениях различными токсикантами при поступлении больных в стационар.

Материалы и методы

Обследовано 287 больных с острыми отравлениями, из них: психофармакологическими средствами (ПФС) — 144 человека, этанолом (Э) — 46 человек и веществами прижигающего действия (ВПД) — 97 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, поступивших на лечение в отделение токсикологической реанимации НИИ СП им. Н. В. Склифосовского. Учитывая, что часть пациентов с острыми отравлениями Э страдала хроническим алкоголизмом, который, как известно, создает постоянный фоновый уровень протекания процессов ПОЛ [8], мы сочли целесообразным разделить эту группу на две подгруппы: I — 21 человек с острой алкогольной интоксикацией без отягощенного анамнеза, II — 25 человек с острым отравлением Э на фоне хронического алкоголизма. Тяжесть состояния больных оценивали на основании классификаций Е. А. Лужникова [3]. Подавляющее большинство (67%) составили лица с отравлениями тяжелой степени. Следует отметить, что отравления легкой степени (12%) имели место только вследствие приема ПФС.

Для оценки ОС в сыворотке крови определяли: диеновые конъюгаты (ДК) [9], малоновый диальдегид (МДА) [10], α-токоферол (ТФ) [11], церулоплазмин (ЦП) [12]. Рассчитывали степень окисленности липидов (СО) и коэффициент окислительного стресса (К), отражающий дисбаланс системы ПОЛ-АОС [13]. Кровь отбирали при поступлении больных в стационар до проведения детоксикационных мероприятий. Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики [14].

Для установления общих закономерностей развития ОС при острой химической патологии сравнивали проявления его в каждой из нозологических групп в зависимости от тяжести отравления, времени, прошедшего с момента приема токсиканта до оказания медицинской помощи.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены показатели ОС у обследованных больных в зависимости от тяжести отравления. Общим признаком развития ОС для всех категорий больных явилось повышение уровней первичных и вто-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Белова Мария Владимировна
E-mail: maniabel@gmail.com

Таблица 1

Состояние процессов ПОЛ и АОС в сыворотке крови при острых отравлениях ПФС, ВПД и Э в зависимости от степени тяжести отравления

Показатель	Норма	Значения показателей в группах в зависимости от тяжести отравления							
		Отравления легкой степени ПФС (*n*=33)	Отравления средней степени			Отравления тяжелой степени			
			ПФС (*n*=32)	ВПД (*n*=12)	Этанол (*n*=12)	Э на фоне хронического алкоголизма (*n*=11)	ПФС (*n*=79)	ВПД (*n*=85)	Этанол (*n*=15)	Э на фоне хронического алкоголизма (*n*=14)
ДК, $\triangle D_{233}$/мг•мл	0,62±0,03	1,07±0,11	1,11±0,13*	2,63±0,70*	1,89±0,36*	2,41±0,34*	1,82±0,12*,#	4,07±0,50*,#	2,80±0,43*,#	3,07±0,35*
МДА, нмоль/мл	1,24±0,07	2,21±0,30	2,64±0,23	2,58±0,42*	3,37±0,33*	3,43±0,38*	3,48±0,20*	2,57±0,24*	3,53±0,71*	4,12±0,72*
СО, $\triangle D_{233}/\triangle D_{218}$	0,54±0,02	0,46±0,03	0,52±0,04	0,39±0,07	0,50±0,06	0,56±0,07	0,49±0,04	0,52±0,04	0,48±0,06	0,70±0,07
ТФ, мкг/мл•мг	3,24±0,15	7,4±0,58	5,13±0,44	8,32±1,90*	4,88±0,67	4,37±0,73	5,43±0,35*	7,27±0,61*	4,27±0,30	3,69±0,48*,#
ЦП, мг/100 мл	31,8±2,15	27,7±2,11	37,7±2,48	30,98±3,68	24,02±1,28*	23,81±1,19	29,79±1,29	28,41±2,09	32,3±2,41	41,97±3, 89*,#
К, усл. ед.	1,12±0,10	1,46±0,43	1,87±0,38	3,61±0,68*	5,0±1,02*	8,06±1,07*	5,85±0,65*,#	10,55±1,83*,#	8,3±0,09*,#	11,28±1,00*,#

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — достоверность отличия от нормы ($p<0,05$); # — достоверность отличия с группой лиц с отравлениями тем же токсикантом средней тяжести. ПФС — психофармакологические средства; ВПД — вещества прижигающего действия; Э — этанол.

ричных продуктов ПОЛ. Обнаружено нарастание величин ДК во всех группах больных по мере утяжеления их состояния. При этом наименьшие уровни ДК наблюдались при отравлениях ПФС, а наибольшие — при приеме ВПД. Однако рост содержания вторичных продуктов ПОЛ, пропорциональный тяжести состояния пациентов, выявлен только при отравлениях ПФС. При других отравлениях достоверно значимых различий концентраций МДА у пациентов со средней и тяжелой степенью интоксикации не отмечалось. Самые высокие значения МДА обнаруживались при тяжелых отравлениях Э у больных, страдающих хроническим алкоголизмом. Степень окисленности липидов во всех сравниваемых группах не имела статистически значимых различий, однако, прослеживается тенденция к нарастанию этого показателя при увеличении тяжести интоксикации при отравлениях ВПД и Э.

Компенсаторный ответ АОС был выражен в достоверном увеличении концентрации ТФ относительно нормы во всех группах. Причем среди больных с отравлениями ПФС самый высокий уровень этого показателя, превышающий норму в 2,5 раза, был обнаружен при интоксикации легкой степени. У всех больных при утяжелении состояния обнаруживали тенденцию к снижению в крови концентрации этого внутриклеточного антиоксиданта. В большинстве случаев уровни ЦП достоверно значимо не отличались от нормы. Исключение составили отравления Э, при которых средняя степень интоксикации сопровождалась низкими, а тяжелая — превышающими норму концентрациями антиоксидантного фермента. Наиболее наглядно это явление представлено в группе больных, страдающих хроническим алкоголизмом, где различие между средней и тяжелой степенью отравления по показателю ЦП составило 70%, что, вероятно, имеет компенсаторный характер. Такая реакция АОС на химическую травму в группе лиц с хроническим алкоголизмом, по нашему мнению, является характерной особенностью этой категории больных. Имеются сведения, указывающие на повышение концентрации ЦП на фоне сниженного уровня ТФ у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом вне острой алкогольной интоксикации [3].

Преобладание интенсивности перекисных процессов над активностью антиоксидантной защиты крови нарастало с увеличением тяжести отравления. У больных с отравлениями ПФС и ВПД при переходе от среднетяжелой к тяжелой степени отравления отмечали трехкратный рост коэффициента К. При острой алкогольной интоксикации он вырастал в полтора раза. Величины коэффициента К у больных, страдающих хроническим алкоголизмом, были самыми высокими среди исследуемых категорий больных и достоверно превосходили норму в 7,2 раза при среднетяжелых и в 10 раз — тяжелых отравлениях. Объяснение этому мы видим в том, что по данным ряда авторов [8, 15] при метаболизме Э и его активного метаболита ацетальдегида образуются, кроме уксусной кислоты, такие высокотоксичные соединения, как перекись водорода и суперок-

сидный радикал, а в условиях перегрузки организма экзогенным Э интенсивность образования активных форм кислорода увеличивается на фоне истощения компонентов антиокислительной защиты крови.

Поскольку больные поступали в различные сроки от момента приема токсиканта, с целью оценки влияния его экспозиции на выраженность ОС, нами были проанализированы состояние про- и антиоксидантной систем у лиц с тяжелыми отравлениями.

Все больные с острыми отравлениями Э были госпитализированы в течение первых 3-х часов от момента приема токсиканта, поэтому оценку нарушений окислительного гомеостаза у них проводили только в этом временном интервале и выявили (табл. 2) значительное увеличение как первичных, так и вторичных продуктов ПОЛ.

При отравлениях ПФС уже с первых часов химической травмы наблюдали нарастание выраженности дисбаланса за счет полуторакратного подъема относительно нормы уровней продуктов ПОЛ на фоне практически неизмененного состояния показателей АОС. Увеличение экспозиции токсиканта в организме без проведения лечебных мероприятий до 6, 12 часов и позже усугубляло нарушения в системе ПОЛ-АОС, на что указывало нарастание значений коэффициента К от 1,47 у. е. до 6,10 у. е. Причины этого явления могут быть двоякими. По нашему мнению, с одной стороны, это можно объяснить тем, что в процессе продолжающейся биотрансформации токсикантов многие из них образуют активные метаболиты (N-оксиды, эпоксиды и др.), обладающие способностью стимулировать процессы ПОЛ. С другой стороны, длительные расстройства внешнего дыхания и эффективной гемоциркуляции, сопровождающие тяжелые отравления, также стимулируют процессы пероксидации.

При отравлениях ВПД в период от 1-го до 3-х часов от момента приема токсиканта в стационар был доставлен самый тяжелый контингент больных, вероятно, поэтому значение коэффициента К у них было наибольшим среди сравниваемых групп, за счет самых высоких уровней первичных и вторичных продуктов ПОЛ в крови, при сниженной концентрация ЦП. При экспозиции токсикантов от 3-х до 6-и часов коэффициенты К были ниже, чем при более раннем поступлении, а позднее 6-и часов — дисбаланс в системе ПОЛ-АОС снова нарастал. Обращает на себя внимание, что при отравлениях ВПД увеличение экспозиции токсиканта сопровождается снижением уровня вторичных продуктов ПОЛ и нарастанием степени окисленности липидов. Вероятно, это свидетельствует о замедлении процессов ПОЛ в связи с уменьшением количества окисляемого субстрата. Характер проявлений ОС у больных с данной патологией мы склонны связывать с особенностями их токсического ВПД. В ранние сроки на интенсивность ОС максимальное влияние оказывает местное деструктивное и резорбтивное действие ВПД, а в более поздние часы она поддерживается нарастающими расстройствами гомеостаза и развивающимся эндотоксикозом [3].

Таблица 2

Состояние процессов ПОЛ и АОС в сыворотке крови при острых отравлениях ПФС, ПЖ и Э в зависимости от длительности экспозиции токсиканта

Показатель	Норма	Значения показателей на этапах исследования							
		Менее 3-х часов		От 3-х до 6-и часов		От 6-и до 12-и часов		Более 12-и часов	
		ПФС (n=12)	ВПД (n=43)	Этанол (n=15)	ПФС (n=38)	ВПД (n=18)	ПФС (n=23)	ВПД (n=24)	ПФС (n=6)
ДК, ΔD_{233}/мг•мл	0,62±0,03	0,99±0,20#	3,54±0,63*	2,80±0,43*	1,64±0,34	2,84±0,37*	1,92±0,20	3,44±0,45*	2,18±0,31#
МДА, нмоль/мл	1,24±0,07	1,80±0,39#	2,43±0,28*	3,53±0,71*	2.26±0,421	2,12±0,20*	2,8±0,47	1,96±0,20*	3,12±0,38
СО, $\Delta D_{233}/\Delta D_{218}$	0,54±0,02	0,46±0,05	0,40±0,04	0,48±0,06	0,52±0,07	0,52±0,07	0,48±0,04#	0,65±0,07	0,55±0,04
ТФ, мкг/мл•мг	3,24±0,15	3,67±0,49	6,75±0,82*	4,27±0,30	5,01±0,582	4,45±0,82	4,87±0,87	5,80±0,69*	4,88±0,61#
ЦП, мг/100 мл	31,8±2,15	32,99±6,26	26,19±2,86	32,3±2,41	27,88±3,79	35,31±4,11	29,79±5,57	27,08±2,83	30,72±3,71
К, усл. ед.	1,12±0,10	1,47±0,17	9,70±3,12*	8,3±0,09*	3,53±0,70	6,97±1,70*	4,32±0,40	7,87±1,4*	6,10±0,23

Таблица 3

Показатели ПОЛ и АОС у больных с различной распространенностью химического ожога при отравлениях веществами прижигающего действия

Параметры	Норма	Изолированное поражение пищевода или желудка 2—3 степени (*n*=10)		Сочетанный химический ожог пищевода и желудка 2—3 степени II группа (*n*=30)		Ожог пищевода и желудка 2—3 степени и кишечника 1—2 степени тяжести (*n*=7)	
		M±*m*	отличие от нормы, раз	*M*±*m*	отличие от нормы, раз	*M*±*m*	отличие от нормы, раз
ДК, $\triangle D_{233}$/мг•мл	0,62±0,03	2,46±0,59*	4,0	2,37±0,47*	3,8	3,06±0,87*	4,9
МДА, мкмоль/л	1,24±0,07	3,08±0,70*	2,4	2,10±0,22	1,7	1,87±0,27	1,5
СО, $\triangle D_{233}/\triangle D_{218}$	0,54± 0,02	0,37±0,06*	0,7	0,46±0,09	0,9	0,44±0,06	0,8
ТФ, мкг/мл•мг	3,24±0,15	8,93±2,25*	2,8	5,31±0,93	1,6	6,17±1,78*	1,9
ЦП, мг/100 мл	31,8±2,1	37,51±5,23	1,2	30,91±4,12	0,97	27,11±4,91	0,85
К, усл. ед.	1,12±0,10	3,24±0,93*,##	2,9	3,41±1,07*,##	3,0	7,07±2,86*,**,#	6,3

Примечание. * — достоверность отличия от нормы ($p<0,05$); ** — достоверность отличия от 1-й группы ($p<0,05$); # — достоверность отличия от 2-й группы ($p<0,05$); ## — достоверность отличия от 3-й группы ($p<0,05$).

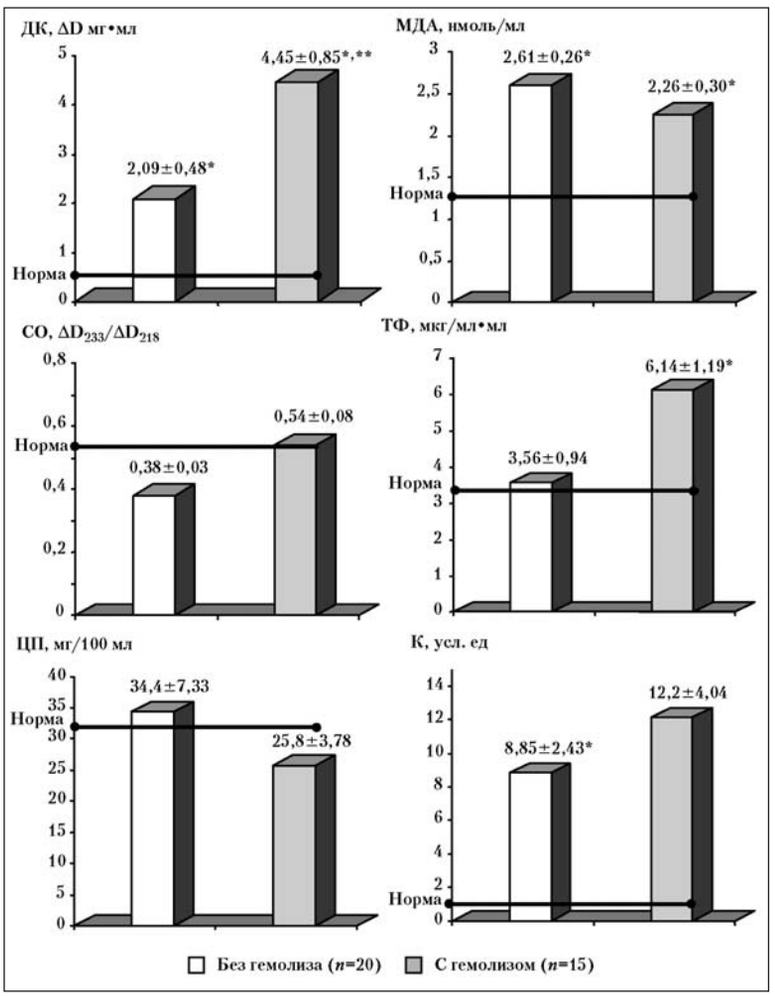

Рис. 1. Влияние свободного гемоглобина в плазме крови на показатели ПОЛ/АОС у больных с одинаковой степенью химического ожога при отравлениях уксусной кислотой.

Здесь и на рис. 2: * достоверность различий по сравнению с нормой $p<0,05$; ** — достоверность различий между группами $p<0,05$.

При сравнении показателей ОС в группах больных с различной протяженностью и глубиной химического ожога верхних отделов желудочно-кишечного тракта (табл. 3), было выявлено возрастание уровней ДК, одновременно с относительным снижением содержания МДА и активности АОС. Это отразилось в двукратном росте коэффициента К по мере увеличения распространенности химического ожога от пищевода до тонкого кишечника.

При отравлениях ВПД у ряда больных имели место ожог верхних дыхательных путей и гемолиз. В связи с этим было проанализировано их влияние на выраженность ОС.

Для изучения влияния гемолиза на проявления ОС были выделены 2 группы больных, сопоставимые по тяжести и распространенности химического ожога. Из них у 20-и пациентов (группа А) гемолиз не отмечали, а у 15-и (группа Б) — обнаруживался свободный гемоглобин в концентрациях 14,92±3,46 мг/мл в плазме крови и 26,31±7,34 мг/мл в моче. Его влияние на перекисные процессы и антиокислительную систему крови представлены на рис. 1.

У больных с наличием в крови свободного гемоглобина уровни ДК и ТФ более чем в 2 раза превышали одноименные показатели сравниваемой группы. Уровень МДА не имел достоверно значимых различий у пациентов сравниваемых групп, а ЦП на фоне гемолиза обнаруживал тенденцию к снижению. В целом, гемолиз способствовал усилению дисбаланса в системе ПОЛ-АОС (по коэффициенту К в 1,4 раза).

В процессе проводимых исследований у 29-и больных было установлено, что ожог верхних дыхательных путей (рис. 2) стимулировал нарастание в сыворотке крови уровня первичных продуктов ПОЛ, который был достоверно значимо в 1,8 раза больше показателя группы сравнения (67 наблюдений), и приводил к снижению антиокислительного потенциала. В результате коэффициент К в 3,5 раза превышал одноименный

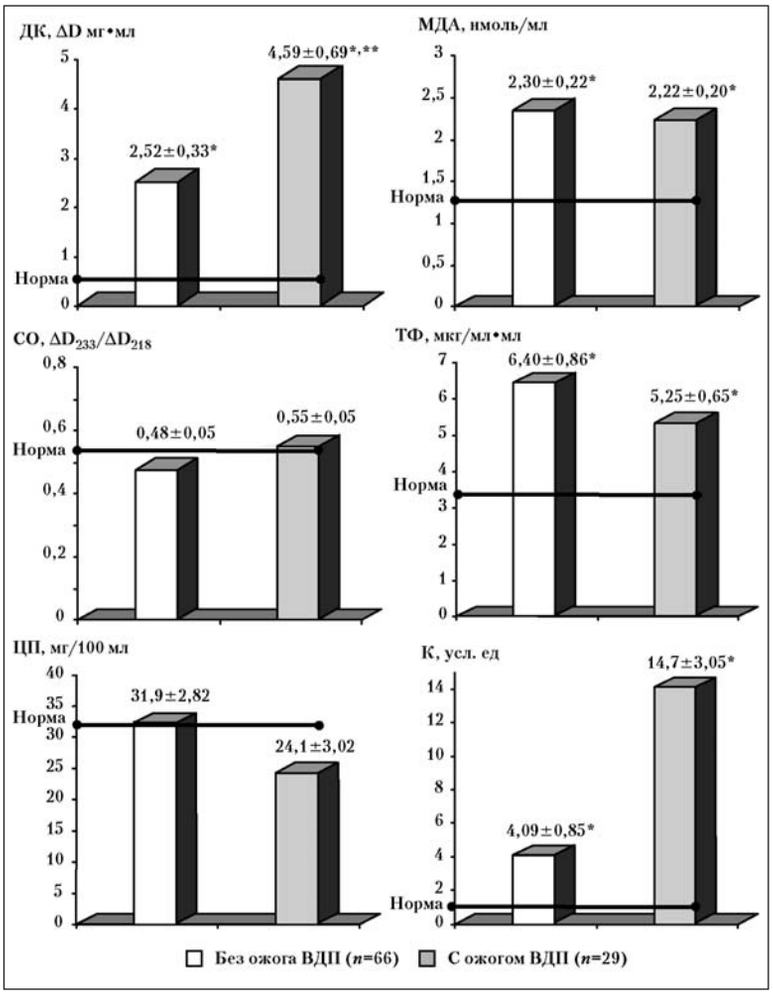

Рис. 2. Влияние ожога верхних дыхательных путей на показатели ПОЛ и АОС у больных с острыми отравлениями веществами прижигающего действия.

показатель группы сравнения. То есть нарушения внешнего дыхания значительно усугубляют тяжесть ОС в связи с развивающейся артериальной гипоксемией, ухудшающей транспорт кислорода [3] и, наряду с рассмотренными выше факторами, создающей предпосылки для развития гипоксии, которая является одним из ведущих факторов формирования и усиления дисбаланса в системе ПОЛ-АОС [16].

Выводы

1. Интенсивность окислительного стресса при острых отравлениях психофармакологическими препаратами, веществами прижигающего действия и этанолом возрастает по мере нарастания тяжести заболевания и длительности пребывания токсикантов в организме от момента его приема до проведения лечебных мероприятий.
2. Осложнения токсикогенной фазы отравлений веществами прижигающего действия, включающие нарушения внешнего дыхания и гемолиз, значительно увеличивают дисбаланс в системе ПОЛ и АОС за счет преобладания продуктов пероксидации.
3. Интенсивность окислительного стресса возрастает по мере увеличения глубины и протяженности химического ожога верхних отделов желудочно-кишечного тракта.
4. Наличие хронического алкоголизма у больных с острым отравлением этанолом усугубляет проявления окислительного стресса.

Литература

1. *Меньшикова Е. Б.* Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово; 2006. 556.
2. *Рябов Г. А.* Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях. Вестн. интенсивн. терапии 2002; 4: 4—6.
3. *Лужников Е. А., Костомарова Л. Г.* Острые отравления: рук-во для врачей (2-е изд., перераб. и доп.). М.: Медицина; 2000. 434.
4. *Лужников Е. А.* Нарушение процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при острых отравлениях психотропными препаратами. Анестезиология и реаниматология 2002; 2: 21—23.
5. *Пирожков С. В.* Молекулярные механизмы цитотоксичности наркотических лекарств. Вопр. мед. химии. 1991; 37 (2): 2—10.
6. *Дмитриев Л. Ф.* Взаимосвязь окислительного фосфорилирования и перекисного окисления липидов. Биологич. мембраны 1985; 2 (8): 795—799.
7. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов : учеб. пособ. Н. И. Калетина (ред.). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 1016.
8. Механизмы действия этанола и подходы к коррекции обменных нарушений при хронической алкоголизации. Обзорная информация. М.: ВНИИМИ; 1986. 73.
9. *Каган В. Е., Орлов В. Н., Прилипко Л. Л.* Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. М.; 1986. 136.
10. *Гаврилов В. Б.* Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. Вопр. мед. химии 1987; 33 (1): 118—122.
11. *Duggan D. E.* Spektrofluorometric determination of tocopherols. Arch. Biochem. Biophys. 1959; 84 (1): 116—122.
12. *Ravin H. A.* An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. J. Lab. Clin. Med. 1961; 58 (1): 161—168.
13. *Давыдов Б. В.* Интегральная оценка баланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Клин. лаб. диагностика: Тез. докл. 4 Всесоюз. съезда специалистов по лабораторной диагностике. М.; 1991. 48—49.
14. *Айвазян С. А.* Теория вероятностей и прикладная статистика. М.: Юнити-Дана; 2001. т. 1. 656.
15. Острые отравления алкоголем (патогенез, клиника, диагностика и лечение). Пособие для врачей. Ю. Ю. Бонитенко, Г. А. Ливанов (ред.). СПб.; Лань: 2003. 47.
16. *Ильяшенко К. К.* Токсическое поражение дыхательной системы при острых отравлениях. М.: Медпрактика — М; 2004. 176.

Поступила 04.09.09