

СОДЕРЖАНИЕ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И МАКРОЭРГИЧЕСКИХ ФОСФАТОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ, ОСЛОЖНЕННЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ШОКОМ

Н. А. Соколова

ГОУ ВПО Читинская Государственная медицинская академия, кафедра факультетской терапии

Blood Levels of Free Fatty Acids and Energy-Rich Phosphates in Patients with Acute Acetic Acid Poisoning Complicated by Toxic Shock

N. A. Sokolova

Department of Faculty Therapy, Chita State Medical Academy

Цель исследования — изучить содержание свободных жирных кислот (СЖК) и адениловых нуклеотидов крови больных с острым отравлением уксусной кислотой (ООУК), осложненным экзотоксическим шоком (ЭШ). **Материал и методы.** В исследование включены 33 больных с ООУК тяжелой степени (10 с ЭШ и 23 без ЭШ), из них у 5-и наступил летальный исход. Возраст пациентов составил $31,6 \pm 11,6$ года. В контрольную группу вошли 16 здоровых лиц. В плазме крови определяли общий уровень СЖК, содержание глицерола. Эритроциты крови служили объектом исследования АТФ, АДФ, АМФ. У 5-и умерших от шока пациентов было проведено морфологическое исследование сердца. Статистическую обработку данных проводили с помощью ранговых непараметрических критериев Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. **Результаты и заключение.** При микроскопическом исследовании сердца у умерших больных выявлены множественные некрозы кардиомиоцитов. У всех пациентов с ООУК тяжелой степени отмечено существенное повышение в крови уровня СЖК с нарушением их утилизации миокардом и снижением содержания в эритроцитах АТФ и АДФ. Наиболее выраженные изменения установлены в группе больных ООУК с ЭШ. **Ключевые слова:** отравление уксусной кислотой, экзотоксический шок, свободные жирные кислоты, макроэргические фосфаты.

Objective: to study the blood levels of free fatty acids (FFA) and adenylnucleotides in patients with acute acetic acid poisoning (AAP) complicated with exotoxic shock (ES). **Subjects and methods.** The study enrolled 33 patients with severe AAP (with ($n=10$) and without ($n=23$) ES), of them there were 5 deaths. The patients' age was 31.6 ± 11.6 years. A control group comprised 16 healthy individuals. The total level of FFA and the concentration of glycerol were measured in the plasma. Red blood cells were as an object for investigation of ATP, ADP, and AMP. Hearts were morphologically studied in 5 patients died from shock. The data were statistically processed using the Mann-Whitney rank nonparametric tests. The differences were regarded as statistically significant at the achieved significance level of $p < 0.05$. **Results and conclusion.** Microscopic studies of the hearts from the deceased patients revealed multiple cardiomyocyte necroses. All the patients with severe AAP showed a considerably elevated blood level of FFAs with their impaired myocardial utilization and decreased red blood cell ATP and ADP concentrations. The most pronounced changes were found in a group of patients with AAP and ES. **Key words:** acetic acid poisoning, exotoxic shock, free fatty acids, energy-rich phosphates.

В последние десятилетия суициды в Российской Федерации приобрели масштабы национального бедствия и составили в 2008 г. 80 на 100 тыс. населения, а в Забайкальском крае среди сельских жителей эта цифра достигала 105,4 случаев [1]. Наиболее тяжелые по клиническому течению и исходам являются суициды, обусловленные отравлением концентрированной (70%) уксусной кислотой [2].

Ведущими патогенетическими факторами при этом поражении является сочетание химического ожога

верхних отделов пищеварительного тракта и внутрисосудистого гемолиза [3]. В результате массивной плазмопотери и гиповолемии, выраженной боли, метаболического ацидоза и ДВС-синдрома формируется острая недостаточность кровообращения, которая классифицируется как экзотоксический шок (ЭШ) [2]. Развиваются существенные нарушения микроциркуляции, выраженная гипоксия всех органов, в том числе и миокарда [4]. Уже с первых часов отравления развиваются нарушения центральной гемодинамики с уменьшением ударного и минутного объемов, дилатацией предсердий [5]. Летальность при экзотоксическом шоке у больных с острым отравлением уксусной кислотой составляет более 65% [2]. Между тем роль повреждения самого миокарда в развитии острой недостаточности

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Соколова Наталья Анатольевна
E-mail: natalasokolova@mail.ru

кровообращения у этой категории больных практически не изучена.

Известно, что основным энергетическим субстратом кардиомиоцитов являются свободные жирные кислоты (СЖК) [6]. Показано существенное нарушение их утилизации миокардом с нарушением уровня и состава макроэргических фосфатов у больных с разными формами ИБС [7, 8], острым алкогольным поражением сердца, миокардиодистрофией на фоне гипотиреоза и тиреотоксикоза [9].

Работ по изучению уровня СЖК и макроэргических фосфатов в крови больных с острым отравлением уксусной кислотой нет.

Цель исследования — изучить содержание уровня СЖК и адениловых нуклеотидов крови больных с ООУК, осложненным ЭШ.

Материал и методы

В исследование включены 33 больных с острым отравлением уксусной кислотой тяжелой степени, которые находились на лечении в Краевом центре острых отравлений г. Читы (10 мужчин и 23 женщины). Средний возраст пациентов составил $31,6 \pm 11,6$ года. Причиной острого отравления уксусной кислотой в 73% случаев явился суицид, а в 27% — случайное употребление яда. В контрольную группу вошли здоровые лица в количестве 16-и человек, сопоставимые по возрасту и полу. Все исследования проводились в 1–2-е сутки госпитализации. Клиническая картина была представлена выраженным болевым синдромом и ДВС-синдромом у всех больных (100%), ранее желудочно-кишечное кровотечение диагностировано у 7-и пациентов (21,8%), экзотоксический шок выявлен у 10-и пациентов (30,3%), острая почечная недостаточность развилась у 4-х пациентов (12,5%). В 1–2-е сутки от прогрессирующей острой сердечно-сосудистой недостаточности умерло 5 пациентов (15,2%).

Все больные с ООУК были разделены на 2 группы, 1-я — 23 пациента с тяжелой степенью отравления без экзотоксического шока и 2-я — 10 больных с тяжелой степенью отравления с экзотоксическим шоком. У пациентов 1-й группы доза принятой концентрированной уксусной кислоты составила около 45,0 мл и был выявлен гемолиз эритроцитов $1270 \pm 140,0$ мг/%, во 2-й группе более 70,0 мл и зарегистрирован гемолиз 1930 ± 210 мг/%. По возрасту и полу группы обследованных практически не различались.

В плазме крови определяли общий уровень свободных жирных кислот [10], содержание глицерола [11, 12]. Эритроциты крови служили объектом исследования АТФ [13] АДФ, АМФ [14].

Кроме того, у 5-и умерших пациентов было проведено морфологическое исследование сердца. Материал обрабаты-

ли в стандартных условиях, фиксировали 18–24 часа в 10% нейтральном забуференном формалине, обезжовивали, заливали в парафин. Парафиновые стекла толщиной 2 мкм после стандартной депарафинизации окрашивали гематоксилин-эозином, по методу ван Гизона, реактивом Шиффа, полукочичественным методом (степень контрактурных повреждений, фуксинофильных очагов) по Ли [15].

Статистическую обработку данных проводили с помощью ранговых непараметрических критериев Манна-Уитни, учитывая малые выборки групп ($n < 30$). Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ [16].

Результаты и обсуждение

При микроскопическом исследовании срезов миокарда выявлен комплекс патоморфологических изменений в виде острых расстройств кровообращения в сочетании с изменениями миофибриллярного аппарата за счет образования некробиотических изменений на фоне фрагментации. В субэпикардальных и субэндокардиальных слоях миокарда обнаружены периваскулярные кровоизлияния. Отмечались очаги неравномерной окраски мышечных волокон, их сегменты с резкой эозинофилией выглядели набухшими, гомогенизированными, поперечная исчерченность в них слабо определялась. Выявлены очаги контрактурных повреждений и ранних ишемических повреждений кардиомиоцитов в виде черных гомогенных поперечных полос. Характерным являлась локализация процесса в субэндокардиальных слоях левого желудочка, папиллярных мышцах и межжелудочковой перегородке. Рассеянные в этих отделах миокарда очажки повреждения состояли из одиночных клеток или их групп (от 2–5 до 20–30). Мелкоочаговые повреждения миокарда были множественными, как следствие гнездового повреждения миокарда. Изменения миокарда были неоднородны и проявлялись гибелью кардиомиоцитов или редукцией функции сокращения при сохранении их жизнеспособности. Обращало на себя внимание наличие групп кардиомиоцитов с увеличенной цитоплазмой и набухшими гиперхромными ядрами (ранняя стадия ишемии миокарда). Апоптозно измененные кардиомиоциты были рассеяны диффузно или расположены группами — т. е. мозаично и чередовались с группами неизмененных кардиомиоцитов.

При патоморфологической оценке изменений в миокарде обращало внимание, что наиболее выражен-

Содержание СЖК, глицерола и макроэргических фосфатов в крови больных ООУК с экзотоксическим шоком, 1–2-е сутки ($M \pm SD$)

Показатель	Значения показателей в группах			p
	контроль (n=16)	тяжелая степень отравления без ЭШ (n=23)	тяжелая степень отравления с ЭШ (n=10)	
СЖК, мкмоль/л	452,6 ± 32,3	704,3 ± 132,6	894,3 ± 141,6	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$
Глицерол, мкмоль/л	3,14 ± 0,37	2,01 ± 0,32	1,56 ± 0,41	$p_1 < 0,001; p_2 = 0,002$
СЖК/Глицерол, (у. е.)	146,91 ± 26,64	350,4 ± 167,2	573,1 ± 149,3	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$
АТФ, мкмоль/л	1,9 ± 0,18	0,91 ± 0,22	0,46 ± 0,17	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$
АДФ, мкмоль/л	1,59 ± 0,2	0,82 ± 0,34	0,52 ± 0,21	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,01$
АМФ, мкмоль/л	1,05 ± 0,1	1,57 ± 0,51	2,03 ± 0,62	$p_1 < 0,01; p_2 = 0,033$

Примечание. p_1 — достоверность различий по отношению к контролю; p_2 — достоверность различий между группами пациентов тяжелой степени с ЭШ и без ЭШ.

ные некробиотические изменения кардиомиоцитов выявлены в левом желудочке.

Как видно из данных, представленных в таблице, содержание СЖК в крови больных с ООУК тяжелой степени как с ЭШ, так и без такового значительно увеличивалось и превышало показатели здоровых лиц в 1,6 и 2,0 раза, соответственно, при этом различаясь среди исследуемых групп пациентов ($p < 0,001$). Уровень же глицерола, напротив, снижался в обследуемых группах, отличаясь среди пациентов с ЭШ и без шока ($p = 0,002$) и здоровых лиц ($p < 0,001$).

Следует отметить существенное повышение коэффициента СЖК/глицерол, который может характеризовать степень утилизации жирных кислот миокардом [7, 8]. У больных с шоком этот показатель превышал таковой здоровых лиц в 3,9 раза, а у пациентов без шока — в 1,6 раза. Значительные изменения выявлены и по показателям макроэргических фосфатов. Содержание АТФ в эритроцитах крови у пациентов с тяжелым отравлением, осложненным ЭШ, у больных 1-й группы существенно снижалось и более чем в 4,1 и 2,1 раза, соответственно, было меньше показателей контрольной группы. Аналогичные изменения выявлены и по уровню АДФ (в 3,0 и 1,9 раза, соответственно). Показатели АТФ и АДФ в эритроцитах крови больных 1-й и 2-й групп различались ($p_2 < 0,001$ и $p_2 < 0,01$). Содержание же АМФ у пациентов с тяжелым отравлением с шоком и без такового увеличивалось и превышало показатель здоровых лиц в 1,9 и 1,5 раза, соответственно.

Столь значимое увеличение в крови больных с острым отравлением уксусной кислотой свободных жирных кислот обусловлено многими причинами. Во-первых, острое отравление уксусной кислотой можно рассматривать как проявление тяжелого стресса [2], со-

провожающееся выраженной симпатикотонией с активацией сывороточных липаз, выбросом свободных жирных кислот и интенсификацией процессов ПОЛ [17]. И, во-вторых, в результате метаболического ацидоза, выхода в плазму геминных соединений, большого содержания продуктов ПОЛ, ДВС — синдрома и, соответственно, выраженной гипоксии [3], нарушаются окислительно-восстановительные процессы в митохондриях с развитием синдрома нарушения утилизации свободных жирных кислот и уменьшением образования АТФ. В свою очередь, высокое содержание СЖК еще в большей степени разобщает процессы окислительного фосфорилирования, оказывая детергентное действие на митохондрии со снижением образования АТФ.

Заключение

Таким образом, у больных с ООУК, умерших от ЭШ, выявлены существенные патоморфологические изменения в миокарде вплоть до развития множественных некрозов кардиомиоцитов. Наряду с морфологическими изменениями в сердце, в крови больных с ООУК тяжелой степени зарегистрировано значительное увеличение уровня СЖК с нарушением их утилизации миокардом и снижением содержания в эритроцитах АТФ и АДФ. Выявленные изменения показателей СЖК и макроэргических фосфатов были наиболее выражены в крови больных с тяжелым отравлением уксусной кислотой, осложненным ЭШ. Установленные патоморфологические изменения в миокарде умерших пациентов и выявленные нарушения утилизации СЖК миокардом с дисбалансом в уровне и составе макроэргических фосфатов, несомненно, имеют патогенетическое значение в развитии и прогрессировании ЭШ у этой категории больных.

Литература

1. Говорин Н. В., Сахаров А. В. Социальное поведение: типология и факторная обусловленность. М.: Чита; 2008. 178.
2. Лужников Е. А., Гольдфарб Ю. С., Ильяшенко К. К. Эндотоксикоз, как содержание постреанимационной болезни при острых отравлениях. Общая реаниматология 2007; III (5–6): 48–54.
3. Сергеева Е. П., Шербина А. А., Демина Л. М., Веселов С. А. Экстракорпоральное очищение крови в лечении тяжелых отравлений уксусной кислотой. Клиническая медицина 2001; 79 (9): 53–57.
4. Петрин И. Н., Долгих В. Т., Кролевец И. П. Применение у-оксибутирата натрия и гутимина для уменьшения метаболических нарушений в сердце, вызванных экзотоксическим шоком при отравлении уксусной кислотой. Вопр. мед. химии 1993; 39 (6): 36–39.
5. Ильяшенко К. К., Савина А. А., Галанкина И. Е. и соавт. Поражение сердца у больных с экзотоксическим шоком. Клиническая медицина 1978; 37 (7): 28–33.
6. Цветкова М. В., Хирманов В. Н., Зыбина Н. Н. Роль незтерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная гипертензия 2010; 16 (1): 93–103.
7. Неверов И. В., Говорин А. В., Преображенский Т. М. Динамика лабораторных показателей при инфаркте миокарда. Сов. медицина 1987; 5: 65–68.
8. Говорин А. В., Неверов И. В., Говорин Н. В. и соавт. Влияние психоэмоциональных нарушений у больных нестабильной стенокардией на сывороточные липиды и показатели ПОЛ. Росс. мед. журнал 1992; 4: 9–11.
9. Говорин А. В. Некоронарогенные поражения миокарда. М. — Новосибирск: Наука; 2010. 229.
10. Прохоров М. Ю., Тиунов М. П., Шакалис Д. А. Простой колориметрический микрометод определения свободных жирных кислот. Лаб. дело 1977; 9: 535–536.
11. Rifai N., Warnick, G. R. Methods for clinical laboratory measurements of lipid and lipoprotein risk factors. Washington, DC: AACC Press; 1991. 324–357.
12. Tietz N. W. Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1987. 809–861.
13. Явербаум П. М., Издебская Л. И. Методика определения АТФ в эритроцитах. Лаб. дело 1986; 1: 32–34.
14. Bergmeyer H. U. Methods of enzymatic analysis. Weinheim: Verlag Chemie; 1965. 1963.
15. Саркисова Д. С., Перова Ю. Л. Микроскопическая техника. М.: Медицина; 1996. 544.
16. Зайцев В. М., Лицляндский В. Г., Маринкин В. И. Прикладная медицинская статистика. СПб.; 2003. 429.
17. Меерсон Ф. З., Коган В. Е., Козлов Ю. П. и соавт. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе ишемического повреждения и антиоксидантная защита сердца. Кардиология 1982; 22 (2): 81–93.

Поступила 31.01.11