

На правах рукописи

Бойко Екатерина Владимировна

**РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ ПРОЦЕССОВ
ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ, УРОВНЯ СВОБОДНЫХ
ЖИРНЫХ КИСЛОТ И АДЕНИЛОВЫХ
НУКЛЕОТИДОВ КРОВИ В ПАТОГЕНЕЗЕ
КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У
БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ УКСУСНОЙ
КИСЛОТОЙ**

14.00.16 - патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

ЧИТА - 2009

Работа выполнена в ГОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия Росздрава".

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор,
заслуженный врач РФ

Говорин Анатолий Васильевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук **Горбунов Владимир Владимирович**

кандидат медицинских наук **Герасимов Александр Александрович**

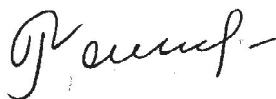
Ведущая организация: ГОУ ВПО "Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава", г. Кемерово.

Защита диссертации состоится "___" июля 2009 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.118.01 при ГОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия Росздрава" (672090, Чита, ул. Горького, 39а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия Росздрава" (672090, Чита, ул. Горького, 39а).

Автореферат разослан "___" мая 2009 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор



Гаймоленко И.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Ситуация с суицидами, сложившаяся в последние десятилетия в Российской Федерации, приобрела масштабы национального бедствия и находится в пределах 30 - 36 случаев на 100 тысяч населения (Волкотруб Л.П. и др., 2005; Гаймоленко А.С., 2008). В США и Германии уровень суицидов составляет 12 и 18 на 100 тысяч населения в год. В 2007г. в Забайкальском крае произошло увеличение распространенности суицидов до 80,0 на 100 тысяч населения, а среди сельских жителей до 105,4. При этом показатель смертности от самоубийств в нашем регионе остается сверхвысоким: СибФО - 43,3 на 100 тысяч, РФ - 30,1 на 100 тысяч населения (Говорин Н.В., Сахаров А.В., 2008).

Наиболее тяжелым по клиническому течению и исходам являются суициды, обусловленные отравлением уксусной кислотой, которые преимущественно встречаются в Российской Федерации.

Острые отравления, вызванные приемом уксусной кислоты с летальным исходом, в г. Чите составляют 43,4%, а в Читинской области - 60,3% в структуре смертности от острых отравлений различной этиологии (Сахаров А.В. и др., 2006). Не утешительно складывается ситуация и в других регионах. По данным Областного бюро судебно-медицинской экспертизы г. Екатеринбурга за 2005г. смертельные случаи от отравлений уксусной кислотой выросли на 25%. Отмечен рост острых отравлений среди населения Алтайского края (Ушаков А.А., 2005).

Ведущими патогенетическими факторами при остром отравлении уксусной кислотой считают сочетание местного ожога пищеварительного тракта и внутрисосудистого гемолиза (Сергеева Е.П., 2001). В результате массивной плазмопотери происходит уменьшение объема циркулирующей крови, а вместе с тем и снижение всех показателей, отражающих центральную гемодинамику: сердечного выброса, ударного и минутного объемов сердца, центрального венозного давления и скорости кровотока, что формирует развитие острой недостаточности кровообращения, которая классифицируется как экзотоксический шок по гиповолемическому типу (Шаповалова Н.В., 1998; Лужников Е.А., 1999; Лужников Е.А., Костомарова Л.Г., 2000; Малышев В.Д., 2002). Летальность при развитии экзотоксического шока у больных с острым отравлением уксусной кислотой составляет более 65% (Лужников Е.А., Костомарова Л.Г., 2000). Не менее грозным осложнением при отравлении уксусной кислотой является развитие ДВС-синдрома (Ливанов Г.А., 2005).

Важным звеном поражения сердца при различных заболеваниях являются нарушения в системе "ПОЛ-антиоксиданты". Показано участие процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе ишемической болезни

сердца, в развитии хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, в формировании алкогольного поражения сердца, в том числе и развитии эндотоксикозов при экзогенных отравлениях (Говорин А.В., 1989; Паранич А.В., 2000; Ларева Н.В., 2001; Гольдфарб Ю.С., 2005; Горбунов В.В., 2006). Работ, посвященных изучению роли процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в развитии кардиогемодинамических нарушений и ремоделирования миокарда левого желудочка при остром отравлении уксусной кислотой нет.

Изменениям внутрисердечной гемодинамики практически всегда предшествуют метаболические изменения в сердце. Известно, что основным энергетическим субстратом для сердечной мышцы являются свободные жирные кислоты (СЖК) (Титов Н.В., 2002). Установлено, что при ряде патологических состояний (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, гипертоническая болезнь) развивается синдром нарушения утилизации жирных кислот миокардом (Неверов И.В. и др., 1987; Говорин А.В., 1991; Молчанов С.Н., 1995; Ларева Н.В., 2002; Гончарова Е.В., 2004). Этот синдром характеризуется увеличением уровня жирных кислот в крови при относительном уменьшении содержания глицерола (Неверов И.В. и др., 1990). Вместе с тем, у больных на фоне острого отравления уксусной кислотой таких исследований не проводилось.

Одним из возможных механизмов развития сердечной недостаточности являются нарушения макроэргических фосфатов (Ольбинская Л.И., 1986; Мазур Н.А., 2002). Большинство исследований системы "АТФ-АДФ-АМФ" проводилось у больных с ишемической болезнью сердца и рассматривалось в основном в аспекте патогенеза сердечной недостаточности (Телкова И.Л., 2004; Телкова И.Л., Тепляков А.Т., 2005). Единичные исследования системы макроэргических фосфатов проводились в эксперименте, где было показано снижение содержания АТФ и увеличение АМФ в миокарде крыс, вызванные экзотоксическим шоком при отравлении уксусной кислотой (Петрин И.Н. и др., 1993). Работ, посвященных изучению влияния нарушений в системе адениловых нуклеотидов на формирование токсической миокардиодистрофии у больных с острым отравлением уксусной кислотой также нет.

В связи с этим, становится актуальным проведение исследования, которое позволило бы установить патогенетические механизмы формирования нарушений внутрисердечной гемодинамики с учетом состояния системы "ПОЛ-антиоксиданты", уровня СЖК и глицерола и показателей адениловых нуклеотидов эритроцитов крови у больных с острым отравлением уксусной кислотой.

Цель исследования - изучить роль изменений процессов липоперокси-

дации, уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови и макроэргических фосфатов эритроцитов в формировании кардиогемодинамических нарушений у больных с острым отравлением уксусной кислотой.

Задачи исследования:

1. Изучить закономерности изменений внутрисердечной гемодинамики у больных с отравлением уксусной кислотой в зависимости от степени тяжести поражения.
2. Исследовать динамику показателей системы "ПОЛ-антиоксиданты", уровня свободных жирных кислот, глицерола и адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови при отравлении уксусной кислотой в зависимости от наличия диастолической дисфункции левого желудочка.
3. Определить характер корреляционных взаимосвязей между показателями ПОЛ, уровнем свободных жирных кислот и глицерола, содержанием адениловых нуклеотидов и параметрами внутрисердечной гемодинамики при отравлении уксусной кислотой и дать им патогенетическую оценку.

Научная новизна. Впервые в логической взаимосвязи изучены показатели системы "ПОЛ-антиоксиданты", содержание СЖК, глицерола сыворотки крови и адениловых нуклеотидов эритроцитов и оценено их патогенетическое значение в формировании кардиогемодинамических нарушений у больных с острым отравлением уксусной кислотой.

Приоритетным в работе явилось детальное изучение геометрии сердца и его функционального состояния при остром отравлении уксусной кислотой. Установлено, что у больных с отравлением средней и тяжелой степенью процессы ремоделирования носят сложный характер и проявляются дилатацией левого предсердия, формированием синдрома "малого выброса", нарушением диастолической функции левого желудочка и имеют обратимый характер.

Выявлено, что активация процессов ПОЛ и снижение антиокислительной защиты наиболее выражены у пациентов с тяжелой степенью отравления и имеющих диастолическую дисфункцию левого желудочка в 1-е сутки острого отравления уксусной кислотой.

Впервые обнаружено, что у больных с острым отравлением уксусной кислотой развивается синдром нарушения утилизации свободных жирных кислот миокардом, характеризующийся значительным повышением их содержания в крови при одновременном снижении уровня глицерола. Наибольшие показатели коэффициента СЖК/глицерол регистрируются у больных с тяжелой степенью отравления.

Показано, что при остром отравлении уксусной кислотой происходит значительное снижение уровня АТФ, АДФ при одновременном увеличении АМФ эритроцитов крови у всех больных с острым отравлением уксусной кислотой.

Наибольшие изменения отмечены в первую неделю у пациентов с тяжелым отравлением и наличием диастолической дисфункции левого желудочка.

Характер корреляционных взаимоотношений изученных параметров у больных с острым отравлением уксусной кислотой свидетельствует о важной роли нарушений субстратного и энергетического метаболизма в возможных механизмах формирования синдрома "малого выброса" ($r = -0,56$ СЖК/глицерол и минутный объем; $r = 0,52$ АТФ и конечный систолический объем; $r = 0,35$ АТФ и минутный объем). При этом в развитии диастолической дисфункции у больных с острым отравлением уксусной кислотой, существенное значение, вероятно, принадлежит и расстройствам процессов липопероксидации ($r = 0,49$ ТБК-активные продукты и скорость пика А; $r = 0,61$ ТБК-активные продукты и ВИВР).

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате проведенного исследования раскрыты некоторые патогенетические механизмы острого отравления уксусной кислотой. Показано, что у больных с острым отравлением уксусной кислотой наблюдаются существенные кардиогемодинамические нарушения, которые характеризуются дилатацией левого предсердия, снижением конечного диастолического и конечного систолического объемов, снижением ударного и минутного объемов, а также развитием диастолической дисфункции левого желудочка. Установлено, что у данной категории пациентов имеют место дисбаланс в системе "ПОЛ-антиоксиданты" с преобладанием процессов липопероксидации, увеличение уровня СЖК, коэффицента СЖК/глицерол, а также изменения показателей макроэргических фосфатов.

У больных с острым отравлением уксусной кислотой (ООУК) необходимым является проведение эхокардиографического исследования в качестве дополнительного критерия оценки функционирования сердечно-сосудистой системы. Для оценки тяжести метаболических нарушений при остром отравлении уксусной кислотой (ООУК) может быть рекомендовано определение коэффициентов СЖК/глицерол и АДФхАМФ/АТФ, которые могут служить дополнительными критериями для оценки эффективности проводимой терапии.

Внедрение результатов исследования в практику. Основные положения, вытекающие из проведенных исследований, внедрены в учебный процесс ГОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия" по курсу "токсикология" и лечебно-диагностическую практику Областного токсикологического центра по лечению острых отравлений на базе городской клинической больницы №1 г. Читы.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Закономерности структурно-функциональных изменений сердца у больных с острым отравлением уксусной кислотой характеризуются дилатацией левого предсердия, формированием синдрома "малого выброса", а также нарушением диастолической функции левого желудочка.
2. При остром отравлении уксусной кислотой развивается дисбаланс в системе "ПОЛ-антиоксиданты", синдром нарушения утилизации жирных кислот миокардом на фоне снижения содержания АТФ, АДФ в эритроцитах, при одновременном увеличении концентрации АМФ.
3. Изменения показателей системы "ПОЛ-антиоксиданты", макроэргических фосфатов, свободных жирных кислот (СЖК) и глицерола крови патогенетически взаимосвязаны с основными структурно-функциональными параметрами сердца и могут указывать на их возможную роль в формировании кардиогемодинамических нарушений.

Апробация работы. Результаты исследования доложены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Некоронарные заболевания миокарда: диагностика, лечение, проблемы профилактики", Санкт-Петербург, 14-15 сентября 2006 года; Российском национальном конгрессе кардиологов, Москва, 10-12 октября 2006 года; Российском национальном конгрессе кардиологов, Москва, 9-11 октября 2006 года; научно-практической конференции "Современная кардиология: наука и практика", Санкт-Петербург, 11-12 мая 2007 года; II Международной Пироговской студенческой научной медицинской конференции, Москва, 15 марта 2007 года; IV Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство", Москва, 14-18 апреля 2008 года; V конференции молодых ученых России с международным участием: "Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины", Москва, 19-22 мая 2008 года; Российской научной конференции "Медико-биологические проблемы токсикологии и радиологии", Санкт-Петербург, 29-30 мая 2008 года; Второй Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Некоронарные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика", Санкт-Петербург, 18-19 сентября 2008 года; Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 55-летию образования ЧГМА "Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины", Чита, 1-2 октября 2008 года; Российском национальном конгрессе кардиологов, Москва, октябрь 2008 года.

Публикации. По материалам выполненных исследований опубликовано 11 научных работ, из них 1 статья в ведущем научном рецензируемом журнале, определенном Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, иллюстрирована 6 рисунками и 29 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования и клинической характеристики больных, трех глав собственных результатов исследования, главы корреляционных взаимосвязей, обсуждения полученных результатов, выводов, списка литературы, состоящего из 142 отечественных и 47 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включены 72 пациента с острым отравлением уксусной кислотой, которые находились на лечении в Областном центре по лечению острых отравлений г. Читы в период 2005-2008 гг. Из них 39 пациентов (15 мужчин и 24 женщин) со средней степенью и 33 (10 мужчин и 23 женщины) пациентов с тяжелой степенью отравления уксусной кислотой. Пациенты с отравлением легкой степени не вошли в данное исследование ввиду употребления разведенной уксусной кислоты и отсутствия резорбционно-некротического синдрома. Средний возраст пострадавших составил $31,6 \pm 11,6$ года. Причинами острого отравления уксусной кислотой в 73% случаев явились суицидальные попытки, а в 27% случайное употребление яда. Доза принятой концентрированной уксусной кислоты варьировала от 20,0 до 100,0 мл. В контрольную группу вошли здоровые лица в количестве 15 человек. Все исследования проводили в динамическом наблюдении - в 1-е, 5-е и 10-е сутки заболевания.

В обследование не включались больные с ишемической болезнью сердца, атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга, сахарным диабетом, хроническим алкоголизмом и рядом другой сопутствующей патологии.

У пациентов с острым отравлением уксусной кислотой клиническая картина заболевания была представлена следующими синдромами: болевым, диспепсическим, резорбционно-некротическим, интоксикационным, а также синдромом токсической нефропатии и гепатопатии, в ряде случаев имело место развитие грозных осложнений.

У пациентов с отравлением тяжелой степени имели место такие грозные осложнения, как ДВС-синдром в 100%, экзотоксический шок в 57,5% случаев, пищеводно-желудочное кровотечение - в 84,8%, ОПН - в 9,1%, стеноз гортани - в 6,1%. В 9,7% случаях тяжелого отравления в стационаре наступал летальный исход.

Всем пациентам, помимо общеклинического обследования, проводилось

эхокардиографическое исследование по стандартной методике на аппарате "VIVID-3 EXPERT". Измерения проводились в шести последовательных сердечных циклах с последующим усреднением полученных данных. У каждого больного определялся комплекс эхокардиографических параметров.

Биохимические исследования выполнялись в НИИ МЭ Читинской государственной медицинской академии. В плазме крови изучались значения общих липидов (набор фирмы "Lachema", концентрация ТБК-активных продуктов (Андреева Л.И. и соавт., 1988). Также оценивалась скорость каталазной реакции в сыворотке крови и эритроцитах (Королюк М.А. и соавт, 1988), и определялся показатель, характеризующий общую антиокислительную активность (Промыслова М.Ш. и соавт., 1990). В плазме крови определяли общий уровень свободных жирных кислот (Прохоров М.Ю. и соавт., 1977), общий уровень глицерола (Tietz. N.,1987; Rifai N., Warnik G.R.,1991). Эритроциты служили объектом исследования уровней АТФ (Явербаум П.М. и соавт., 1984), АДФ, АМФ (Begmeyer H.U., 1965).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью электронных таблиц "EXCEL-2000" (Microsoft, USA) (Гланц С., 1999; Скрипченко И.А., 1999; Зайцев В.М., 2003). При сравнении нескольких групп сначала проводился однофакторный дисперсионный анализ. Если различия были выявлены, то попарное сопоставление групп проводилось при помощи критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. В случае ненормального распределения вариационного ряда для сравнения использовался Т-критерий Манна-Уитни с поправкой Йейтса на непрерывность. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Изменение эхокардиографических показателей у больных с острым отравлением уксусной кислотой

При проведении эхокардиографического исследования у пациентов с острым отравлением уксусной кислотой было выявлено некоторое увеличение размеров левого предсердия на 17% по сравнению с лицами контрольной группы и на 12% по сравнению с больными с отравлением средней степени ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что вышеперечисленные изменения у обследованных больных, хотя и носили достоверные межгрупповые различия, однако не достигали патологических значений. Размер правого желудочка как при тяжелой степени отравления, так средней степени также увеличивался по сравнению с таковым контрольной группы (на 8,8% и 5,9%, соответственно; $p < 0,05$). У больных с острым отравлением уксусной кислотой было выявле-

но уменьшение таких кардиогемодинамических показателей как конечный систолический и диастолический объемы (КСО и КДО), ударный объем (УО), минутный объем (МО) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), что свидетельствует о формировании "синдрома малого выброса" (табл. 1).

При проведении доплер-эхокардиографии у 61% (24) больных с острым отравлением уксусной кислотой выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка, проявляющаяся снижением скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка (снижение пика Е), увеличение кровотока во время предсердной систолы (увеличение пика А), увеличением времени изоволюметрического расслабления и укорочением фазы медленного наполнения (гипертрофический тип трансмитрального потока).

Таким образом, у больных с острым отравлением уксусной кислотой средней и тяжелой степени выявлены структурно-функциональные нарушения сердца, характеризующиеся дилатацией левого предсердия, уменьшением конечного диастолического и систолического объемов (КДО, КСО), снижением ударного и минутного объемов (УО, МО), что свидетельствует о формировании синдрома "малого выброса" у 43% больных, а также развитием диастоли-

Таблица 1

Кардиогемодинамические показатели у больных с острым отравлением уксусной кислотой 1-е сутки (M±SD)

Показатель	Контроль (n=15)	Средняя степень (n=16)	Тяжелая степень (n=23)
ЛП (см)	3,07±0,14	3,18±0,4	3,57±0,39*, **
ГДЖ (см)	2,03±0,17	2,15±0,13*	2,21±0,12*
КДР ЛЖ (см)	4,35±0,20	4,35±0,4	4,34±0,53
КДО ЛЖ (мл)	104,2±18,27	81,76±10,21*	85,58±20,07*
КСР ЛЖ (см)	3,07±0,16	2,57±0,28*	2,53±0,63*
КСО ЛЖ (мл)	39,54±3,35	26,3±5,35*	26,54±8,34*
УО ЛЖ (мл)	64,81±12,96	59,1±17,59*	53,5±14,39*
МО (л/мин)	5,24±1,05	3,85±1,4*	3,77±1,59*
ТМЖП (см)	0,93±0,05	0,9±0,09	0,95±0,13
ТЗС ЛЖ (см)	0,91±0,08	0,9±0,08	0,95±0,08
ММЛЖ (г)	117,46±28,63	138,76±18,62*	154,07±22,32*, **
ИММЛЖ(г/м ²)	62,34±7,29	76,43±17,46*, **	89,91±15,32*, **
ФВ (%)	71,75±1,17	68,65±3,34	64,68±7,67*
СУ (%)	39,41±1,44	34±5,29	44±6,79

Примечание: * - $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** - $P < 0,05$ по сравнению с 1 группой.

ческой дисфункции левого желудочка у 61% больных. Выявленные изменения наиболее часто регистрировались в первую неделю острого отравления.

Показатели системы "ПОЛ-антиоксиданты" при остром отравлении уксусной кислотой

Установлено, что увеличение количества ТБК-активных продуктов в плазме крови отмечалось у пациентов с ООУК тяжелой степени на протяжении всего периода наблюдения и составило $2,66 \pm 0,23$, $2,48 \pm 0,22$, $2,38 \pm 0,19$ мкмоль/мг липидов, соответственно, что имело достоверные различия по отношению к контролю ($1,86 \pm 0,07$ мкмоль/мг липидов; $p < 0,001$). При отравлении средней степени тяжести также регистрировалось повышение количества ТБК-активных продуктов в плазме крови до $2,45 \pm 0,29$, $2,37 \pm 0,27$ и $2,26 \pm 0,21$ мкмоль/мг липидов, соответственно; ($p < 0,001$).

При сравнении содержания ТБК-активных продуктов между группами больных достоверная разница выявлена только в 1-е сутки отравления $2,45 \pm 0,29$ мкмоль/мг липидов и $2,66 \pm 0,23$ мкмоль/мг липидов; $p < 0,01$.

Скорость каталазной реакции в сыворотке крови больных с ООУК в 1-е, 5-е и 10-е сутки практически не отличалась от аналогичного показателя здоровых лиц ($p > 0,05$).

Активность каталазы эритроцитов у больных с ООУК тяжелой степени на протяжении всего периода наблюдения снижалась и составила $9,86 \pm 0,28$, $10,3 \pm 0,49$, $10,84 \pm 0,46$ нмоль/мг эритроцитарного белка, соответственно, что имело достоверные различия по отношению к контролю ($11,95 \pm 0,21$ нмоль/мг эритроцитарного белка; $p < 0,001$). При отравлении средней степени тяжести также регистрировалось снижение активности каталазы эритроцитов до $9,87 \pm 0,5$, $10,38 \pm 0,4$ и $10,58 \pm 0,64$ нмоль/мг эритроцитарного белка, соответственно; ($p < 0,001$). При сравнении активности каталазы эритроцитов между группами больных достоверных различий не выявлено.

Показатель общей антиокислительной активности плазмы крови у больных с ООУК тяжелой степени на протяжении всего периода наблюдения сохранялся низким и составил $9,91 \pm 0,38\%$, $10,33 \pm 0,43\%$ и $10,89 \pm 0,41\%$, соответственно, ($p < 0,001$). При отравлении средней тяжести показатель общей антиокислительной активности также сохранялся пониженным - $10,3 \pm 0,54\%$, $10,63 \pm 0,41\%$ и $10,75 \pm 0,61\%$, соответственно, с контролем ($12,58 \pm 0,33\%$; $p < 0,001$). При сравнении параметров общей антиокислительной активности пациентов средней и тяжелой степени отравления выявлены статистически значимые различия в 1-е сутки ($10,3 \pm 0,54\%$ и $9,91 \pm 0,38\%$; $p < 0,01$), а также на 5-е сутки заболевания ($10,63 \pm 0,41\%$ и $10,33 \pm 0,43\%$; $p < 0,05$).

Для определения возможной патогенетической роли изменений основ-

ных показателей в системе "ПОЛ-антиоксиданты" в формировании диастолической дисфункции ЛЖ у больных с ООУК мы провели сравнение указанных показателей в группах больных с ДД ЛЖ и без таковой.

Содержание в плазме крови ТБК-активных продуктов в 1-е сутки у больных с ДД ЛЖ было выше в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$) и в 1,1 раза по сравнению с группой больных без ДД ЛЖ ($p<0,05$). Показатель общей антиокислительной активности в плазме крови у больных с ДД ЛЖ был ниже в 1,3 раза по сравнению с контролем ($p<0,001$) и в 1,1 раза по сравнению с группой больных без ДД ЛЖ ($p<0,01$). Активность каталазы эритроцитов у больных с ДД ЛЖ была ниже в 1,3 раза, по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). На 5-е сутки содержание в плазме крови ТБК-активных продуктов у больных с ДД ЛЖ было выше в 1,4 раза чем в группе здоровых лиц ($p<0,001$), а показатель общей антиокислительной активности в плазме крови у этой же группы больных был ниже в 1,2 раза по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). На 10-е сутки содержание в плазме крови ТБК-активных продуктов у больных с ДД ЛЖ было выше в 1,3 раза чем в группе здоровых лиц ($p<0,001$) и в 1,2 раза по сравнению с группой больных без ДД ЛЖ ($p<0,01$), а показатель общей антиокислительной активности в плазме крови у этой же группы больных был ниже в 1,2 раза по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). При изучении активности каталазы эритроцитов у всех пациентов как с ДД ЛЖ, так и без ДД ЛЖ, выявлено достоверное снижение, по сравнению с контролем ($p<0,001$). Результаты проведенного ис-

Таблица 2

Содержание ТБК-активных продуктов (мкмоль/мг липидов) в плазме крови больных с острым отравлением уксусной кислотой в зависимости от наличия или отсутствия ДД ЛЖ при динамическом наблюдении (M±SD)

	1-е сутки ТБК-активных продуктов (мкмоль/мг липидов)	5-е сутки ТБК-активных продуктов (мкмоль/мг липидов)	10-е сутки ТБК-активных продуктов (мкмоль/мг липидов)
Контрольная группа (n=15)	1,86±0,07	1,86±0,07	1,86±0,07
Больные без ДД ЛЖ (n=15)	2,51±0,19* & \$	2,3±0,16* &	2,13±0,06* \$
Больные с ДД ЛЖ (n=24)	2,74±0,32* # & \$	2,54±0,18* # &	2,46±0,29* # \$

Примечание: * - указана достоверность различий показателей с контрольной группой; #- достоверность различий показателей между группами больных; &- достоверность различий показателей между 1-ми и 5-ми сутками с момента отравления; \$- достоверность между 1-ми и 10-ми сутками ($p<0,05$).

следования представлены в таблице 2.

Таким образом, у больных с острым отравлением уксусной кислотой отмечено повышение уровня ТБК-активных продуктов в плазме крови с одновременным снижением активности каталазы эритроцитов и общей антиоксидантной активности крови. Причем наиболее выраженные изменения регистрировались при тяжелой степени отравления у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка в первую неделю острого отравления уксусной кислотой.

Содержание СЖК и глицерола в сыворотке крови больных с острым отравлением уксусной кислотой

Установлено, что увеличение концентрации СЖК отмечалось у пациентов с ООУК тяжелой степени на протяжении всего периода наблюдения - в 1-е, 5-е, 10-е сутки и составило $771,64 \pm 139,977,8 \pm 179,17, 598,52 \pm 63$ мкмоль/л, соответственно, что имело достоверные различия по сравнению с контролем ($452,63 \pm 32,34; p < 0,001$). В группе пациентов с тяжелым отравлением, осложненным развитием экзотоксического шока, также отмечалось значительное увеличение концентрации СЖК. Так, в 1-е, 5-е, 10-е сутки уровень исследуемого показателя составил $778,05 \pm 155,64, 963,25 \pm 138,92, 604,59 \pm 54,78$ мкмоль/л, соответственно, ($p < 0,001$). При отравлении средней степени тяжести тоже регистрировалось повышение уровня СЖК в плазме крови до $683,24 \pm 105,23, 813,59 \pm 188,66$ и $511,2 \pm 77,13$ мкмоль/л, соответственно ($p < 0,001$). При сравнении исследуемого показателя между пациентами средней и тяжелой степени отравления в 1-е сутки ($683,24 \pm 105,23$ мкмоль/л и $771,64 \pm 139$ мкмоль/л, соответственно) и 5-е сутки заболевания ($813,59 \pm 188,66$ мкмоль/л и $977,8 \pm 179,17$ мкмоль/л, соответственно) выявлены статистически значимые различия ($p < 0,01, p < 0,01$). При сравнении исследуемого показателя между группой пациентов с отравлением средней и тяжелой степени, осложненной экзотоксическим шоком в 1-е сутки ($683,24 \pm 105,23$ мкмоль/л и $778,05 \pm 155,64$ мкмоль/л, соответственно) и на 5-е сутки ($813,59 \pm 188,66$ мкмоль/л и $963,25 \pm 138,92$ мкмоль/л) выявлены также различия ($p < 0,05$). В группе пациентов с тяжелым отравлением полученные результаты не различались в зависимости от наличия или отсутствия экзотоксического шока. Установлено, что в группе пациентов с тяжелым отравлением максимальная концентрация СЖК отмечалась на 5-е сутки заболевания, а снижалась к 10-м суткам ($977,8 \pm 179,17$ мкмоль/л и $598,52 \pm 63$ мкмоль/л, соответственно; $p < 0,001$). В группе пациентов со средней степенью отравления наибольшее содержание СЖК отмечалось, на 5-е сутки заболевания, а к 10-м суткам снижалось ($813,59 \pm 188,69$ мкмоль/л и $511,2 \pm 77,13$

мкмоль/л, соответственно; $p < 0,001$). На 5-е сутки отмечен наиболее низкий показатель концентрации глицерола у всех больных с ООУК и составил $1,35 \pm 0,35$ мг/дл, $1,45 \pm 0,36$ мг/дл и $1,53 \pm 0,52$ мг/дл ($p < 0,001$). При оценке коэффициента СЖК/глицерол, который характеризует темпы утилизации жирных кислот, выявлено его повышение в сыворотке крови больных с ООУК тяжелой степени, как с экзотоксическим шоком, так и без него на протяжении 1-х, 5-х и 10-х суток заболевания. Максимальный коэффициент СЖК/глицерол выявлен у данной категории больных на 5-е сутки отравления, который в 4,9 и 4,6 раза соответственно превышал таковой лиц контрольной группы ($p < 0,001$). Результаты проведенного исследования представлены в таблице 3.

С целью оценки патогенетической роли изменений содержания СЖК в формировании диастолической дисфункции ЛЖ у больных с ООУК мы провели сравнение указанных показателей в группах больных с ДД ЛЖ и без таковой.

Концентрация СЖК в 1-е сутки заболевания у пациентов с ДД ЛЖ была выше в 1,8 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) и в 1,2 раза по сравнению с группой больных без ДД ЛЖ ($p < 0,05$). При изучении глицерола в сыворотке крови всех пациентов как с ДД ЛЖ, так и без таковой, выявлено

Таблица 3

Содержание СЖК и глицерола у больных с острым отравлением уксусной кислотой на 5-е сутки ($M \pm SD$)

Показатель	Контрольная группа (n=15)	Средняя степень отравления (n=38)	Тяжелая степень отравления (n=13)	Тяжелая степень отравления с ЭШ (n=15)
СЖК (мкмоль/л)	$452,63 \pm 32,34$	$813,59 \pm 188,66$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$	$977,8 \pm 179,17$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	$963,25 \pm 138,92$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$
Глицерол (мг/дл)	$3,14 \pm 0,37$	$1,53 \pm 0,52$ $p_1 < 0,001$	$1,45 \pm 0,36$ $p_1 < 0,001$	$1,35 \pm 0,35$ $p_1 < 0,001$
СЖК/гл (усл.ед.)	$146,91 \pm 26,64$	$534,75 \pm 143,15$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	$679,36 \pm 147,13$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	$715,81 \pm 142,4$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$

Примечание: p_1 - достоверность различий по отношению к контролю; p_2 - достоверность различий между группами пациентов со средней степенью отравления и тяжелой степенью отравления; p_3 - достоверность различий между группами пациентов со средней степенью и тяжелой степенью отравления, осложненной развитием экзотоксического шока.

его снижение ($p < 0,001$). При оценке соотношения СЖК/глицерол установлено его повышение у больных с ДД ЛЖ в 2,8 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и 1,3 раза по сравнению с группой больных без ДД ЛЖ ($p < 0,05$). Наибольшее соотношение СЖК/глицерол на 5-е сутки заболевания отмечалось также у пациентов с ДД ЛЖ, что в 3,8 раза выше такового здоровых лиц ($p < 0,001$).

Таким образом, у пациентов с острым отравлением уксусной кислотой выявлен синдром нарушения утилизации свободных жирных кислот миокардом, характеризующийся значительным повышением их уровня, наряду со снижением содержания глицерола. При этом максимальные значения коэффициента СЖК/глицерол выявлены у больных с тяжелой степенью отравления на 5-е сутки отравления.

Содержание адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови больных с острым отравлением уксусной кислотой

Выявлено, что концентрация АТФ у больных с ООУК в 1-е сутки отравления как при средней, так и при тяжелой степени отравления была снижена и составила $1,01 \pm 0,32$ и $0,8 \pm 0,25$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,01$). На 5-е сутки у пациентов отмечен наиболее низкий показатель содержания АТФ в эритроцитах, который составил $0,61 \pm 0,35$ и $0,41 \pm 0,16$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,001$). На 10-е сутки содержание АТФ в обеих группах также оставалось сниженным и составило $1,47 \pm 0,31$ и $1,28 \pm 0,27$ ммоль/л, соответственно, ($p < 0,001$). При сравнении исследуемого показателя между пациентами средней и тяжелой степени отравления в 1-е сутки ($1,01 \pm 0,32$ ммоль/л и $0,8 \pm 0,25$ ммоль/л) и 5-е сутки заболевания ($0,61 \pm 0,35$ ммоль/л и $0,41 \pm 0,16$ ммоль/л) выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Уровень АДФ эритроцитов у больных обеих групп на протяжении 1-х и особенно 5-х суток также снижался по сравнению со здоровыми лицами ($1,59 \pm 0,2$ ммоль/л, $p < 0,001$) и составил $0,47 \pm 0,24$ и $0,44 \pm 0,08$ ммоль/л соответственно, а к 10-м суткам - имел тенденцию к повышению как у пациентов с отравлением средней, так и тяжелой степени ($1,41 \pm 0,11$ и $1,34 \pm 0,3$ ммоль/л), однако не достигал показателей здоровых лиц ($p < 0,05$).

Уровень АМФ в обеих группах на протяжении всего периода наблюдения оставался повышенным, максимальные значения отмечены на 5-е сутки $1,79 \pm 0,35$ и $2,11 \pm 0,44$ ммоль/л, соответственно; $p < 0,001$). При сравнении исследуемого показателя между пациентами средней и тяжелой степени отравления в 1-е сутки ($1,32 \pm 0,54$ ммоль/л и $1,83 \pm 0,46$ ммоль/л) и 5-е сутки заболевания ($1,79 \pm 0,35$ ммоль/л и $2,11 \pm 0,44$ ммоль/л) выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$, $p < 0,05$; соответственно).

Максимально полно отражает изменения в содержании макроэргических фосфатов у обследованных больных коэффициент АДФхАМФ/АТФ, который у здоровых лиц составил $0,89 \pm 0,18$ усл.ед. Наибольшее значение этого показателя отмечено у больных с ООУК обеих групп на 5-е сутки отравления ($1,9 \pm 0,81$ и $2,22 \pm 0,83$ усл.ед.) и более чем в 2 раза он превышал таковой лиц контрольной группы ($p < 0,001$).

С целью оценки возможной патогенетической роли изменений основных показателей энергетического метаболизма в формировании диастолической дисфункции ЛЖ у больных с ООУК мы провели сравнение указанных показателей в группах больных с ДД ЛЖ и без таковой (табл. 4).

Таблица 4

Содержание адениловых нуклеотидов в эритроцитах больных с отравлением уксусной кислотой с диастолической дисфункцией левого желудочка в 1 сутки заболевания ($M \pm SD$)

Показатель	Контроль (n=15)	Больные без ДД ЛЖ (n=15)	Больные с ДД ЛЖ (n=24)
АТФ (моль/л)	$1,9 \pm 0,18$	$1,06 \pm 0,23$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$0,67 \pm 0,19$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
АДФ (моль/л)	$1,59 \pm 0,2$	$0,74 \pm 0,24$ $p_1 < 0,001$	$0,73 \pm 0,23$ $p_1 < 0,001$
АМФ (моль/л)	$1,05 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,58$ $p_2 < 0,001$	$2,16 \pm 0,3$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
АДФхАМФ/АТФ, усл. ед.	$0,89 \pm 0,18$	$1,13 \pm 0,91$ $p_2 < 0,001$	$2,69 \pm 0,42$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 - достоверность различий по отношению к контролю; p_2 - достоверность различий между группами больных с ДД ЛЖ и без ДД ЛЖ.

Концентрация АТФ в 1-е сутки заболевания у пациентов с ДД ЛЖ была ниже в 2,8 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) и в 1,6 раза по сравнению с группой пациентов без ДД ЛЖ ($p < 0,001$). При изучении содержания АДФ в эритроцитах всех пациентов как с ДД ЛЖ, так и без нее, выявлено снижение по сравнению с контролем ($p_1 < 0,001$). Содержание АМФ в эритроцитах у больных с ДД ЛЖ была выше в 2 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) и в 1,7 раза по сравнению с группой больных без ДД ЛЖ ($p < 0,001$). При оценке соотношения АДФхАМФ/АТФ выявлено его повышение у больных с ДД ЛЖ в 3 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и 2,3 раза по сравнению с группой больных без ДД ЛЖ ($p < 0,001$).

Наибольшее соотношение АДФхАМФ/АТФ на 5-е сутки заболевания отмечено у пациентов с ДД ЛЖ, что в 2,3 раза выше такового здоровых лиц ($p < 0,001$).

И так, наиболее выраженные расстройства в системе макроэргических фосфатов развиваются у больных с тяжелым отравлением уксусной кислотой и наличием диастолической дисфункцией левого желудочка в первую неделю заболевания.

Таким образом, характер корреляционных взаимоотношений изученных параметров у больных с острым отравлением уксусной кислотой свидетельствует о важной роли нарушений субстратного и энергетического метаболизма в возможных механизмах формирования синдрома "малого выброса" ($r = -0,56$ СЖК/глицерол и минутный объем; $r = 0,52$ АТФ и конечный систолический объем; $r = 0,35$ АТФ и минутный объем). При этом в развитии диастолической дисфункции у больных с острым отравлением уксусной кислотой существенное значение, вероятно, принадлежит и расстройствам процессов липопероксидации ($r = 0,49$ ТБК-активные продукты и скорость пика А; $r = 0,61$ ТБК-активные продукты и ВИВР).

ВЫВОДЫ

1. У больных с острым отравлением уксусной кислотой средней и тяжелой степени выявлены структурно-функциональные нарушения сердца, характеризующиеся дилатацией левого предсердия, уменьшением конечного диастолического и систолического объемов (КДО, КСО), снижением ударного и минутного объемов (УО, МО), а также развитием диастолической дисфункции левого желудочка.
2. При остром отравлении уксусной кислотой отмечено повышение уровня ТБК-активных продуктов в плазме крови с одновременным снижением активности каталазы эритроцитов и общей антиокислительной активности крови. Причем наиболее выраженные изменения регистрировались при тяжелой степени отравления у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка в 1-е сутки острого отравления уксусной кислотой.
3. У пациентов с острым отравлением уксусной кислотой развивается синдром нарушения утилизации свободных жирных кислот миокардом, характеризующийся значительным повышением их уровня в сыворотке крови, наряду со снижением содержания глицерола. При этом максимальные значения коэффициента СЖК/глицерол выявлены у больных с тяжелой степенью на 5-е сутки отравления.
4. У больных с острым отравлением уксусной кислотой выявлены существенные изменения в системе макроэргических фосфатов на протяжении всего

периода наблюдения, характеризующиеся значительным снижением содержания АТФ, АДФ в эритроцитах, при одновременном увеличении концентрации АМФ; наиболее выраженные изменения отмечены в первую неделю отравления у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка.

5. Ключевые параметры системы "ПОЛ-антиоксиданты", уровень СЖК и глицерола крови, показатели макроэргических фосфатов эритроцитов патогенетически взаимосвязаны с основными структурно-функциональными параметрами сердца. Характер корреляционных взаимоотношений изученных параметров у больных с острым отравлением уксусной кислотой свидетельствует о возможной роли выявленных метаболических нарушений в развитии кардиогемодинамических расстройств.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для оценки тяжести метаболических нарушений при остром отравлении уксусной кислотой (ООУК) может быть использовано определение коэффициентов СЖК/глицерол и АДФхАМФ/АТФ, которые могут служить дополнительными критериями для оценки эффективности проводимой терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Содержание продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови больных с острым отравлением уксусной кислотой / Е.В. Бойко [и др.] // Некоронарогенные заболевания миокарда: диагностика, лечение, проблемы профилактики : тез. докл. Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. участием. - СПб., 2006. - С. 124.
2. Экзотоксический шок у больных с острым отравлением уксусной кислотой / Е.В. Бойко [и др.] // Материалы Рос. нац. конгресса кардиологов. - М., 2006. - С. 49.
3. Нарушение внутрисердечной гемодинамики у больных с острым отравлением уксусной кислотой / Е.В. Бойко [и др.] // Современная кардиология: наука и практика : материалы науч.-практич. конф. - СПб., 2007. - С. 22.
4. Бойко Е.В. Анализ острых отравлений среди населения г. Читы за 2000-2005 гг. / Е.В. Бойко, Н.А. Соколова, Е.А. Руцкина // II Международная Пириговская студ. науч. мед. конф. : тез. докл. - М., 2007. - С. 13.
5. Клиническое значение содержания свободных жирных кислот в сыворотке крови больных с острым отравлением уксусной кислотой / Е.В. Бойко [и др.] // Некоронарогенные заболевания миокарда: диагностика, лечение, проблемы профилактики : тез. докл. Всерос. науч.- практич. конф. с междунар. участием. - СПб., 2008. - С. 14-15.
6. Бойко Е.В. Показатели процессов перекисного окисления липидов при ост-

- ром отравлении уксусной кислотой / Е.В. Бойко, Н.А. Соколова, Е.А. Руцкина // Материалы Рос. науч. конф. Медико-биологические проблемы токсикологии и радиологии : материалы Рос. науч. конф. - СПб., 2008. - С. 157.
7. Содержание СЖК и глицерола в плазме крови больных с острым отравлением уксусной кислотой / Е.В. Бойко [и др.] // Человек и лекарство : материалы Рос. нац. конгресса. - М., 2008. - С. 84.
 8. Показатели системы "АТФ-АДФ-АМФ" и содержание свободных жирных кислот в плазме крови больных с острым отравлением уксусной кислотой / Е.В. Бойко [и др.] // Материалы Рос. нац. конгресса кардиологов. - М., 2008. - С. 53.
 9. Содержание адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови больных с острым отравлением уксусной кислотой / Е.В. Бойко [и др.] // Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины : тез. докл. V конф. молодых ученых России с междунар. участием. - М., 2008. - С. 65.
 10. Нарушение энергетического метаболизма у больных с острым отравлением уксусной кислотой / Е.В. Бойко [и др.] // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины : тез. докл. науч.-практ. конф. посвящ. 55-летию образования ЧГМА. - Чита, 2008. - С. 6.
 11. Бойко Е.В. Нарушение процессов перекисного окисления липидов и антиокислительной системы крови у больных с острым отравлением уксусной кислотой / Е.В. Бойко [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. - 2009. - №.1. - С. 112-113.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А	- кровоток во время систолы предсердий
АДФ	- аденозиндифосфорная кислота
АМФ	- аденозинмонофосфорная кислота
АТФ	- аденозинтрифосфорная кислота
АОА	- общая антиокислительная активность
ВИВР	- время изоволюметрического расслабления левого желудочка
ДД ЛЖ	- диастолическая дисфункция левого желудочка
Е	- кровоток раннего диастолического наполнения левого желудочка
ИММЛЖ	- индекс массы миокарда левого желудочка
КДО ЛЖ	- конечный диастолический объем левого желудочка
КДР ЛЖ	- конечный диастолический размер левого желудочка
КСО ЛЖ	- конечный систолический объем левого желудочка
КСР ЛЖ	- конечный систолический размер левого желудочка
ЛЖ	- левый желудочек
ЛП	- левое предсердие
ММЛЖ	- масса миокарда левого желудочка
МО ЛЖ	- минутный объем левого желудочка
ООУК	- острое отравление уксусной кислотой
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
СЖК	- свободные жирные кислоты
СУ	- систолическое укорочение
ТБК	- тиобарбитуровая кислота
ТЗС ЛЖ	- толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП	- толщина межжелудочковой перегородки
УО ЛЖ	- ударный объем левого желудочка
ФВ	- фракция выброса
ФМН ЛЖ	- фаза медленного наполнения левого желудочка

Лицензия ИД №03077 от 23.10.00.
Подписано в печать 19.05.09. Бумага офсетная.
Формат 60 x 84 $\frac{1}{16}$. Усл.печ.л-1,0 Тираж 100. Заказ № 702009.

Отпечатано в информационно-издательском центре ЧГМА
672090, Чита, ул. Горького, 39а.