

МЕХАНИЗМЫ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ

Куватов З.Х

Бухарский филиал РНЦЭМП.

Аннотация: Одним из грозных осложнений при отравлении уксусной кислотой является синдром длительного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Многие ключевые механизмы этого синдрома остаются неизученными. Была исследована функциональная активность тромбоцитов (Тр) и эндотелия. Активность Тр определяли по параметрам их агрегации, функцию эндотелия — по активности фактора фон Виллебранда (ФВ) и количеству десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ). Установлено, что наибольшие изменения отмечались у пациентов с тяжелой степенью отравления и характеризовались гипоагрегацией Тр, повышением активности ФВ и увеличением количества ДЭЦ.

Ключевые слова: отравление уксусной кислотой, гемостазиология, функциональная активность тромбоцитов, функция эндотелия,

Xulosa. Sirka kislotalari bilan zaharlanishning eng dahshatli asoratlaridan biri uzoq vaqt davomida tomir ichi pıhtılaşma sindromi (DCE sindromi). Ushbu sindromning ko'plab asosiy mexanizmlari o'rganilmagan. Trombotsitlar (tr) va endoteliyning funktsional faoliyati tekshirildi. Tr faoliyati ularning agregatsiyasi parametrlari, endotelial funktsiyasi — von Villebrand (FV) omilining faolligi va desquamated endoteliotsitlar soni (desc) bilan aniqlandi. Jiddiy zaharlanish darajasiga ega bo'lgan bemorlarda eng katta o'zgarishlar qayd etildi va tr ning hipoagregatsiyasi, FV faolligining oshishi va DTS sonining ko'payishi bilan tavsiflanadi.

Kalit so'zlar: asetik kislota zaharlanishi, gemostaziologiya, trombotsitlarning funktsional faoliyati, endotelial funktsiyasi,

Summary. One of the formidable complications of acetic acid poisoning is prolonged intravascular coagulation syndrome (DIC). Many of the key

mechanisms of this syndrome remain unexplored. The functional activity of platelets (Tr) and endothelium was investigated. The activity of Tr was determined by the parameters of their aggregation, the function of the endothelium - by the activity of von Willebrand factor (VWF) and the number of desquamated endothelial cells (DEC). It was found that the greatest changes were observed in patients with severe poisoning and were characterized by Tr hypoaggregation, increased EF activity and an increase in the amount of DHEC.

Key words: acetic acid poisoning, hemostasiology, functional activity of platelets, endothelial function,

Острые отравления, вызванные приемом уксусной кислоты, составляют около 70% среди всех отравлений веществами прижигающего действия [1,2].

Ведущим патогенетическим фактором является отягощающее сочетание ожога пищеварительного тракта и внутрисосудистого гемолиза [6]. При этом быстро проявляются нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, свертывания крови и фибринолиза, ведущие к развитию ДВС-синдрома, нарушению микроциркуляции и формированию полиорганной недостаточности [7]. Многие ключевые механизмы гемостазиологических реакций при отравлении уксусной кислотой остаются не до конца изученными.

Цель настоящего исследования — изучить агрегационную способность тромбоцитов и выраженность эндотелиальной дисфункции у больных с острым отравлением уксусной кислотой в разные сроки с момента отравления.

Материалы и методы. Обследовано 43 пациента с отравлением уксусной кислотой: 25 пациентов со средней степенью и 18 пациентов с тяжелой степенью отравления. Возраст пострадавших составил от 18 до 42 лет. Средняя доза принятой концентрированной 70% уксусной кислоты составила $42,5 \pm 5,4$ мл. Контрольная группа состояла из 15 здоровых лиц. Всем пациентам проводилось исследование агрегационной способности тромбоцитов (Tr), подсчитывалось количество Tr в периферической крови. Для оценки функции эндотелия использовали показатель активности фактора

Виллебранда (ФВ) и подсчет числа десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ).

Агрегацию Тр исследовали с помощью стандартного турбидиметрического метода с использованием двухканального лазерного анализатора агрегации Тр «Биола» (модель LA230). Оценивали степень и скорость спонтанной и АДФ-индударованной агрегации Тр. В качестве индуктора агрегации использовали раствор АДФ в концентрации 10 и 2,5 мкг/мл. Подсчет Тр производили с помощью автоматического счетчика форменных элементов крови.

Активность ФВ определяли методом ристоцетин-кофакторной активности, способом флюктуации светового потока при помощи лазерного анализатора агрегации Тр «Биола» (модель LA230). В плазме крови определяли количество ДЭЦ по методу Hladovec [3]. Исследования проводили на 1; 5 и 10 сут с момента отравления уксусной кислотой. Статистическая обработка проводилась в соответствии с методикой Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение. При анализе показателей спонтанной и АДФ-индударованной агрегации Тр наиболее выраженные изменения регистрировали по кривой среднего размера агрегатов. Установлено, что наиболее низкая агрегационная способность Тр наблюдалась в первые сутки с момента отравления у пациентов со средней и тяжелой степенью отравления (табл. 1). На 5 сут степень агрегации при добавлении высоких доз АДФ у пациентов с отравлением средней и тяжелой степени была различна и составила $6,0 \pm 0,4$ и $3,8 \pm 0,6$ отн.ед. соответственно ($p < 0,01$). Этот показатель был достоверно снижен в обеих группах в сравнении с контролем ($8,9 \pm 0,5$ отн.ед.; $p < 0,001$). Показатели скорости агрегации в этих группах имели схожие изменения. Подобные различия получены и при внесении малых доз АДФ. На 10 сут показатели агрегации улучшались в обеих клинических группах, однако при тяжелой степени отравления сохранялись признаки гипоагрегации Тр. Так, степень агрегации была снижена в сравнении с

контролем и составила $6,9 \pm 0,8$ отн.ед. ($p < 0,05$).

Установлено, что у больных с отравлением тяжелой степени на 1 и 5 сут снижалось число Тр ($130 \pm 12,5 \times 10^9/\text{л}$ и $190,6 \pm 20,3 \times 10^9/\text{л}$ соответственно), а к 10 сут их количество восстанавливалось до нормального уровня. В группе пациентов с отравлением средней степени тяжести количество Тр сохранялось в пределах нормы на протяжении всего периода наблюдения.

У больных с отравлением тяжелой степени в 1 сут активность ФВ увеличивалась практически в 2 раза ($205,8 = 17,6\%$) по сравнению с показателями здоровых

Таблица 1

Изменение агрегационной функции тромбоцитов на 1 сут с момента отравления уксусной кислотой

Степень тяжести	Кривая среднего размера агрегатов					
	Спонтанная		АДФ 10 мкг/мл		АДФ 2,5 мкг/мл	
	макс.	макс,	макс, знач.	макс,	макс, знач.	макс,
Контроль (М±Т)	$1,1 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	$8,9 \pm 0,5$	$27,9 \pm 1,5$	$9,4 \pm 0,6$	$28,2 \pm 2,6$
Средняя степень	$1,0 \pm 0,1$ $p < 0,05$	$0,5 \pm 0,1$	$6,8 \pm 0,6$ p <0,05	$18,4 \pm 1,5$ p <0,001 p	$6,5 \pm 0,5$ p <0,001	$17,1 \pm 1,9$ p <0,001
Тяжелая степень	$0,7 \pm 0,1$ p, <0,001	$0,4 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,3$ p, <0,001 p	$3,5 \pm 0,7$ p, <0,001 p	$2,5 \pm 0,5$ p <0,001	$3,9 \pm 1,2$ p <0,001 p,

Примечания. p_c — достоверность различий по отношению к контролю, p — достоверность различий между клиническими группами.

лиц (в норме активность ФВ составляет 50-150%; $p < 0,01$). Высокая активность ФВ в этой группе сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. Среди пациентов с отравлением средней степени тяжести активность ФВ имела тенденцию к повышению, однако данный показатель за пределы верхней границы нормы не выходил. Установлено, что у больных с отравлением уксусной кислотой повышается содержание ДЭЦ в периферической крови. Наибольшее их количество зарегистрировано в 1 сут отравления (табл. 2).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об уменьшении агрегационной функции Тр у пациентов с отравлением уксусной кислотой. Мы считаем, что эти изменения, возможно, являются вторичными и связаны с повреждением тканей, раздражением сосудистой стенки продуктами

распада тканей и продукцией провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО α), в результате чего происходит активация всех звеньев системы гемостаза. Вторичной гипоагрегации кровяных пластинок предшествует их первичная гиперагрегация, вызванная АДФ, адреналином, тромбином, ФАТ, повышенной секрецией ФВ, торможением образования простациклина, монооксида азота эндотелиальными клетками [2,3]. Гипоагрегация кровяных пластинок на фоне тромбоцитопении является неотъемлемым признаком развившейся токсической коагулопатии потребления у больных. Этому процессу способствует появление в крови свободного гемоглобина, образующегося в результате гемолиза эритроцитов, что приводит к ускоренному разрушению Тр и усугублению тромбоцитопении [5].

Таблица 2

Содержание эндотелиальных клеток ($\times 10^4/\text{л}$) у больных с отравлением уксусной кислотой в разные сроки с момента отравления

Степень тяжести	1 сут	5 сут	10 сут
Контроль ($M \pm m$)	2,2 \pm 0,2	2,2 \pm 0,2	2,2 \pm 0,2
Средняя степень ($M \pm m$)	3,2 \pm 0,3 $p < 0,01$ $p, < 0,001$	2,6 \pm 0,2 $p_2 < 0,001$	2,5 \pm 0,3
Тяжелая степень ($M \pm T$)	6,6 \pm 0,5 $p < 0,001$ $p, < 0,001$	5,6 \pm 0,4 $p < 0,001$ $p, < 0,001$	2,9 \pm 0,3 $p < 0,05$

Примечания p — достоверность различий по отношению к контролю; p — достоверность различий между клиническими группами.

Отравление уксусной кислотой сопровождается и изменениями функционального состояния эндотелия, которое может быть объяснено активацией и повреждением эндотелиальных клеток. Доказательством повреждения эндотелия служит повышение содержания ДЭЦ в периферической крови и увеличение активности ФВ. Повышение количества ДЭЦ может быть вызвано не только прямым токсическим действием уксусной кислоты на сосудистую стенку, но и влиянием провоспалительных цитокинов, в частности ФНО α , способных индуцировать апоптоз эндотелиоцитов [4,6]. Поэтому десквамированные клетки, по-видимому, можно расценивать как апоптозные тельца, отражающие степень поражения сосудистой стенки. Эндотелиоциты, подвергшиеся апоптозу и попавшие в

циркуляцию, обладают проадгезивными и прокоагулянтными свойствами, способствуют развитию тромбоза и воспаления [6], что в конечном итоге приводит к формированию полиорганной недостаточности.

Данные настоящего исследования позволяют считать, что уровень снижения агрегации Тр и повышение активности маркеров повреждения эндотелия могут объективно отражать степень тяжести отравления уксусной кислотой.

Выводы

1. У больных с острым отравлением уксусной кислотой выявлены существенные изменения агрегационной функции тромбоцитов, выраженность которых зависит от степени тяжести отравления.
2. Агрегационная функция кровяных пластинок у больных с отравлением уксусной кислотой снижается независимо от их количества в периферической крови.
3. У больных с острым отравлением уксусной кислотой выявлена эндотелиальная дисфункция, выраженность которой зависит от тяжести отравления.

Литература

1. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А. Алгоритм применения субстратных метаболических препаратов на раннем этапе острых отравлений уксусной кислотой. Неотложная мед помощь 2014; 2: 9-13.
2. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. Учебник. 4-е изд. М Медицина 2010; 323-343.
3. Стопницкий А.А., Акалаев Р.Н. К вопросу эпидемиологии острых отравлений прижигающими ядами в г. Ташкенте и Ташкентской области. Мат-лы Рос. науч. конф. «Актуальные вопросы радиационной медицины и промышленной токсикологии». 28—29 марта 2012 г. Красноярск; 2012: 126—127.
4. Марупов А.М., Стопницкий А.А., Шоабсаров А.А. Интенсивная терапия больных с острыми отравлениями уксусной кислотой. Вестн экстр медицины 2008; 1: 78-83.
5. Марупов А.М., Уразаева Ж.К., Стопницкий А.А. Оценка эффективности электроактивированных водных растворов в комплексной терапии хими-

ческих ожогов ротоглотки и пищевода у больных с острыми отравлениями уксусной кислотой. Инфекция, иммунитет и фармакология 2008; 3: 6668.

6. Орлов Ю.П. Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов в развитии органических дисфункций при критических состояниях. Общ реаниматол 2008; VI (2): 88-94.

7. Winn R.K., Harlan J.M.//Thrombosis and Haemostasis. 2005. №3. P. 1815-1824