

Ю.С. Казарян, С.И. Колесников, О.Н. Шашкова, В.Г. Изатулин

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ СЛУЧАЙНЫХ И СУИЦИДАЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ НА ФОНЕ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА*ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)*

Данное исследование показало, что предшествующая отравлению совокупность первичной неспецифической стресс-индуцированной альтерации селезенки и сопровождающего отравление длительного стресса усугубляют поражение органа, приводя к выраженному повреждению его паренхимы и стромы, что значительно снижает его функциональные показатели.

Ключевые слова: *этиленгликоль, селезенка, отравление, стресс*

THE MAIN MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF LIVER IN CASUAL AND SUICIDAL POISONINGS WITH ETHYLENE GLYCOL BY ACUTE AND CHRONIC STRESS

Yu.S. Kazaryan, S.I. Kolesnikov, O.N. Shashkova, V.G. Isatulin

Irkutsk State Medical University, Irkutsk

Our investigation showed that the stress-induced alteration of liver, preceding poisoning and toxic stress, accompanying poisoning and having lingering character, intensify lesion of organ, leading to considerable injury of its parenchyma and stroma.

Key words: *ethylene glycol, liver, poisoning, stress*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Развитие общества, его производственных сил, химии, техники, новых промышленных технологий приводит к постоянному увеличению количества ядовитых веществ. Общее число синтезированных химических соединений в настоящее время превысило 10 млн. [1] Из года в год неуклонно растет число острых и хронических отравлений, показателей в производстве и в быту. По материалам Минздрава среди госпитализированных больных в специализированные токсикологические центры России (2011 г.) доля больных с острыми отравлениями прижигающими ядами составляла 1,9 – 13,6 %; различными медикаментозными средствами, преимущественно психотропного действия, 24,1 – 74,9 %, этиловым спиртом и суррогатами – 8,3 – 56,3 % [1, 4] В настоящее время широко и подробно представлены методы диагностики и лечения различных отравлений, в том числе и отравления этиленгликолем. Изучены токсикокинетика и морфофункциональные изменения в жизненно важных органах, обусловленные специфическим действием токсина. Но изменения в органах, для которых этиленгликоль не является тропным ядом, каким является, например, селезенка, не рассматривались до сих пор.

Также анализ литературы показал, что в патогенезе острых отравлений, в том числе и этиленгликолем, не учитывается такое важнейшее звено, как преморбидное состояние человека и развивающийся при отравлении токсический стресс, имеющий самостоятельное значение в развитии патологического процесса [2, 36]. Кроме того, повреждающее действие токсического стресса изучено в настоящее время только в эксперименте, а не на клиническом материале [5, 8].

Значимость работы определяется тем, что выявлена патогенетическая роль преморбидного стресса, предшествующего отравлению, в альтерации селезенки при отравлении этиленгликолем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось на базе ИГМУ, Иркутского областного токсикологического центра и МУЗ ГКБ ИАПО, областного бюро судебной экспертизы, и входит частью в план исследования Федеральной отраслевой программы «Изучение общих закономерностей патологических процессов и разработка принципов и методов их коррекции» и комплексной программы «Здоровье населения России». В работу вошли материалы ретроспективного анализа 172 историй болезней лиц, находящихся на стационарном лечении в Иркутском областном центре по лечению острых отравлений и собственных клинических наблюдениях 126 больных с отравлениями этиленгликолем.

Из числа пострадавших (собственные наблюдения), случайные отравления этиленгликолем выявлены у 64 человек (50,8 %), в 62 случаях (49,2 %) этиленгликоль принимали с целью суицида.

Согласно этиологии исследуемые были разделены на 3 группы.

1. Случайные отравления этиленгликолем.
2. Суицидальные отравления с коротким преморбидным стрессом (отравления в состоянии аффекта).
3. Суицидальные отравления после продолжительного преморбидного психо-эмоционального напряжения.

Основной группой методов являлось исследование секционного материала (гистологические,

гистохимические и морфометрические методы исследования селезенки).

Забор секционного материала осуществляли не позднее 8 часов с момента смерти пациента на 1–2, 3–4, 5–6, 7–8 и 9–10-е сутки с момента отравления.

Для световой микроскопии полученные фрагменты органа фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, и после проводки по спиртам, заливали в парафин. Серийные срезы изготавливали толщиной в 8 мкм, после чего окрашивали гематоксилин-эозином.

Для изучения состояния соединительнотканной стромы паренхиматозных органов микропрепараты окрашивали пикрофуксином по методу Ван-Гизона. Ретикулярные волокна выявляли импрегнацией азотнокислым серебром по методу Бильшовского в модификации Юриной. Световую микроскопию и морфометрические исследования срезов проводили при увеличении в 200 раз, используя сетку Автандилова и окуляр-микрометр. Измерения проводили не менее чем в 20 полях зрения.

В паренхиме селезенки определяли объемную долю красной и белой пульпы, лимфатических фолликулов в белой пульпе, содержание эритроцитов и гемосидерина в красной пульпе, количество макрофагов в красной пульпе, количество коллагеновых и ретикулярных волокон в белой пульпе.

Полученные числовые результаты исследований соответствовали нормальному распределению и были обработаны стандартными статистическими параметрическими методами с использованием *t*-критерия Стьюдента для исследования достоверности различия. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости менее 0,05. Результаты исследования представлялись в виде графиков, диаграмм, таблиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выяснения роли стресса в проявлении морфофункциональных изменений в селезенке при острых отравлениях этиленгликолем первоначально необходимо было определить какие изменения происходят при случайном отравлении.

Так, изучение содержания кортизола и пролактина в крови у лиц при случайном отравлении этиленгликолем (1-я группа) показало, что уровень исследуемых гормонов в первые сутки составляет $511,4 \pm 57,5$ и $869,4 \pm 57,4$ нмоль/л соответственно.

У пострадавших второй группы содержание этих гормонов было $543,4 \pm 5,5$ и $1024,6 \pm 12,7$ нмоль/л, что превышает уровень гормонов 1-й группы в 1,06 и 1,18 раза.

Наименьшие показатели исследуемых гормонов отмечались при суицидальном отравлении этиленгликолем после продолжительного преморбидного стресса.

Уровень кортизола был ниже его содержания в 1-й группе в 1,07 раза, и в 1,14 раза, чем во 2-й группе ($p < 0,05$). Значительно ниже, чем в 1-й и 2-й группах определялся и уровень пролактина в крови. Дальнейший анализ полученного материала

показал, что наименьшие колебания содержания гормонов наблюдаются при суицидальном отравлении после продолжительного преморбидного стресса (3-я группа). Уровень гормонов у них к 7-м суткам процесса опускался значительно ниже контрольных показателей ($p < 0,05$), тогда как в 1-й и 2-й группах в этот период отмечалась лишь нормализация содержания кортизола.

Одновременно у пострадавших 1-й и 2-й групп, через 1,5 суток после отравления, отмечалось повышение содержания эозинофилов в крови, что соответствовало переходу стресс-реакции из стадии тревоги в стадию резистентности. В 3-й группе в ответ на продолжительный преморбидный стресс (стадия истощения) напротив отмечалась выраженная эозинофилопения.

Морфологические исследования показали, что в первые сутки после отравления во всех группах отмечается увеличение объемной доли красной пульпы, но наибольшего значения этот показатель достигает в 3-й группе пострадавших. Это обусловлено сочетанием двух факторов: выраженным полнокровием органа и снижением относительного объема белой пульпы до $12,7 \pm 0,8\%$ ($p < 0,01$), тогда как у пострадавших 1-й и 2-й групп относительный объем белой пульпы составляет $14,3 \pm 0,37\%$ ($p < 0,01$) и $14,7 \pm 0,3\%$ ($p < 0,01$) соответственно.

Тем временем, в 1–2-е сутки после случайного отравления ЭГ объемная доля эритроцитов в красной пульпе достигает $38,4 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$). На фоне увеличения уровня гемосидерина ($1,92 \pm 0,2\%$ ($p < 0,01$) – в 2,3 раза от нормы) в красной пульпе, значительно увеличивается и число макрофагов до $4,25 \pm 0,34\%$ ($p < 0,01$).

При суицидальном отравлении ЭГ в состоянии аффекта количество эритроцитов в красной пульпе в этот период достигает $26,3 \pm 1,22\%$ ($p < 0,05$) от исходного значения. На фоне нормального уровня гемосидерина в красной пульпе, отмечается значительное увеличение его в селезеночных макрофагах. Одновременно почти в 1,8 раза по сравнению с нормой ($4,39 \pm 0,26\%$ ($p < 0,05$)) увеличивается и количество макрофагов.

При суицидальном отравлении ЭГ в состоянии хронического стресса количество эритроцитов в красной пульпе возрастает более чем в 2 раза и достигает $57,1 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$). Отмечается увеличение гемосидерина в 2,5 раза ($2,1 \pm 0,17\%$ ($p < 0,01$)), но количество макрофагов снижено и составляет всего $73,5\%$ ($1,8 \pm 0,2\%$ ($p < 0,01$)) от исходных значений.

На 3–4-е сутки у пострадавших 1-й группы объемная доля белой пульпы составляет $13,6 \pm 0,29\%$ ($p < 0,05$). Красная пульпа с явными признаками полнокровия, содержание эритроцитов в ней увеличено в 1,63 раза ($42,9 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$)). Уровень гемосидерина составляет $2,41 \pm 0,33\%$ ($p < 0,01$), что значительно выше исходных показателей. Количество макрофагов составляет $4,62 \pm 0,36\%$ ($p < 0,05$) от общего числа клеток, что в 1,87 раза выше исходных значений.

У пострадавших 2-й группы объемная доля белой пульпы в этот период незначительно снижается и составляет $13,2 \pm 0,24\%$ ($p < 0,01$). Красная пульпа с явными признаками полнокровия, количество эритроцитов увеличено в 1,65 раза и держится на уровне $43,4 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$). Содержание гемосидерина составляет $2,3 \pm 0,21\%$ ($p < 0,01$) что значительно выше исходных показателей. Число макрофагов составляет до $4,7 \pm 0,1\%$ ($p < 0,05$) от общего числа клеток и в 1,9 раза превышает исходные значения.

Объемная доля белой пульпы у пострадавших 3-й группы на 3–4-е сутки составляет $11,2 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$). Красная пульпа с явными признаками полнокровия, количество эритроцитов в ней увеличивается в сравнении с предыдущим сроком до $58,4 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$). Содержание гемосидерина составляет $2,68 \pm 0,14\%$ что значительно выше исходных показателей ($p < 0,01$). Число макрофагов достигает $2,7 \pm 0,15\%$ от общего числа клеток ($p < 0,05$), что в 1,1 раза выше исходных значений.

На 5–6-е сутки объемная доля белой пульпы у пострадавших 3-й группы по сравнению с пострадавшими 1-й и 2-й групп снижается с $16,0 \pm 0,75$ и $15,9 \pm 0,38\%$ соответственно, до отметки $10,4 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$). В красной пульпе селезенки у пострадавших 1-й группы в сравнении с предыдущим сроком содержание эритроцитов снижается до $40,2 \pm 0,83\%$ ($p < 0,05$). Содержание же гемосидерина также уменьшается, достигая $1,45 \pm 0,2\%$, что явно свидетельствует об снижении разрушения эритроцитов ($p < 0,01$), но количество макрофагов в этот период в 1,75 раза превышает нормальные показатели и составляет $4,3 \pm 0,19\%$ от общего числа клеток ($p < 0,01$).

У пострадавших 2-й группы на 5–6-е сутки от момента отравления объемная доля белой пульпы составляет $15,9 \pm 0,38\%$ ($p < 0,05$). В красной пульпе селезенки в сравнении с предыдущим сроком содержание эритроцитов снижается до $41,5 \pm 0,8\%$ от нормы ($p < 0,05$). Содержание же гемосидерина снижается до $1,3 \pm 0,24\%$, но еще превышает исходные показатели, что явно свидетельствует еще об усилении разрушения эритроцитов ($p < 0,01$). Количество макрофагов в этот период почти в 1,8 раза превышает нормальные показатели и составляет $4,41 \pm 0,25\%$ от общего числа клеток ($p < 0,05$).

У пострадавших 3-й группы на 5–6-е сутки объемная доля белой пульпы составляет $10,4 \pm 0,5\%$ В красной пульпе селезенки в сравнении с предыдущим сроком содержание эритроцитов снижается более чем на 10% и составляет $52,4 \pm 0,73\%$ ($p < 0,05$). Содержание же гемосидерина увеличивается до $2,9 \pm 0,18\%$, превышая нормальные показатели в 3,45 раза, что свидетельствует об усиленном разрушении эритроцитов ($p < 0,01$). Возрастает и количество макрофагов, которые в 1,26 раза превышают нормальные показатели и составляют $3,1 \pm 0,28\%$ от общего числа клеток ($p < 0,05$).

На 7–8-е сутки у пострадавших 1-й группы объемная доля белой пульпы составляет $16,4 \pm 0,64\%$. В красной пульпе число эритроцитов постепенно

нормализуется, составляя $37,1 \pm 0,64\%$, но еще в 1,41 раза выше исходных показателей. Содержание гемосидерина снижается и составляет $1,59 \pm 0,32\%$ от нормы ($p < 0,01$). Количество макрофагов существенно повышается до $4,81 \pm 0,42\%$ в сравнении с предыдущим сроком.

На 7–8-е сутки у пострадавших 2-й группы объемная доля белой пульпы составляет $16,4 \pm 0,2\%$. В красной пульпе объемная доля эритроцитов снижается до $36,6 \pm 1,17\%$. Снижается в ней и содержание гемосидерина, но еще в 1,63 раза превышает нормальные показатели и составляет $1,37 \pm 0,19$ от нормы ($p < 0,05$). Существенно не изменяется в сравнении с предыдущим сроком количество макрофагов составляя $4,8 \pm 0,19\%$ ($p < 0,05$).

У 3-й группы пострадавших на 7–8-е сутки объемная доля белой пульпы составляет всего $61,3\%$, то есть $11,4 \pm 0,76\%$, от нормальных показателей, в красной пульпе число эритроцитов снижается, достигая $43,8 \pm 1,08\%$. Содержание гемосидерина в ней снижается, но еще превышает нормальные показатели и составляет $2,0 \pm 0,15\%$ ($p < 0,01$). Но существенно повышается в сравнении с предыдущим сроком количество макрофагов до $4,8 \pm 0,19\%$.

У 1-й группы на 9–10-е сутки объемная доля белой пульпы составляет $16,5 \pm 0,71\%$. В красной пульпе в сравнении с предыдущим сроком исследования отмечается снижение количества эритроцитов до $34,8 \pm 0,77$, но оно, по-прежнему, превышает еще нормальные значения. Содержание гемосидерина уменьшается до $1,07 \pm 0,12\%$ ($p < 0,01$). Количество макрофагов составляет $3,53 \pm 0,24\%$ от общего числа клеток красной пульпы.

На 9–10-е сутки пострадавших при суицидальном отравлении этиленгликолем в состоянии аффекта доля белой пульпы несущественно снижена, до $17,1 \pm 0,32\%$. В красной пульпе в сравнении с предыдущим сроком исследования отмечается снижение количества эритроцитов до $35,2 \pm 0,86\%$, но оно по-прежнему превышает еще нормальные значения. Содержание гемосидерина уменьшается до $1,1 \pm 0,11\%$ от нормы ($p < 0,01$). Количество макрофагов красной пульпы составляет $3,42 \pm 0,19\%$ от общего числа клеток красной пульпы.

На 9–10-е сутки у пострадавших 3-й группы объемная доля белой пульпы несущественно изменяется и составляет $11,9 \pm 0,84\%$. В красной пульпе в сравнении с предыдущим сроком исследования отмечается снижение количества эритроцитов до $39,4 \pm 0,9\%$, что превышает нормальные значения почти в 1,5 раза. Содержание гемосидерина уменьшается до $2,2 \pm 0,2\%$, но остается высоким, превышающим норму в 2,6 раза ($p < 0,01$). Количество макрофагов красной пульпы также остается на высоком уровне и составляет $4,25 \pm 0,26\%$ от общего числа клеток.

Содержание эритроцитов в красной пульпе у пострадавших на фоне хронического стресса в 1-е сутки отравления увеличивается, достигая $57,1 \pm 1,5$, что превышает аналогичные показатели у пострадавших при случайном отравлении ($38,4 \pm 0,9\%$) и при суицидальном отравлении в

состоянии аффекта ($38,9 \pm 1,04\%$) в 1,62 и 1,43 раза ($p < 0,05$) соответственно.

Признаком тяжести процесса может служить содержание гемосидерина. В результате разрушения эритроцитов увеличивается не только содержание гемосидерина, но и макрофагов. Наиболее всего эти показатели возрастают у пострадавших третьей исследуемой группы больных (рис. 10). У этой же группы пострадавших отмечаются наибольшие изменения относительного объема белой пульпы, что является критерием уровня стрессорной альтерации органа.

ВЫВОДЫ

1. Развивающийся при отравлении этиленгликолем токсический стресс усугубляет клиническую картину отравления, усиливает поражение селезенки, снижает многие ее функциональные показатели.

2. При случайном отравлении этиленгликолем и в состоянии аффекта максимальные поражения селезенки отмечаются на 5–6-е сутки, а при отравлении на фоне дистресса на 3–4-е сутки, что соответствует времени перехода стадии тревоги токсического стресса в стадию резистентности.

3. Независимо от вида отравления, лабораторные показатели изменения функции селезенки проявляются на 1–2 суток позже, чем их структурная перестройка.

4. Преморбидное психоэмоциональное состояние пострадавших в значительной степени оказывает влияние на клиническую картину, тяжесть и исход острого отравления этиленгликолем. Продолжительный преморбидный психоэмоциональный стресс усиливает поражение селезенки за счет выраженной первичной неспецифической стресс-индуцированной альтерации.

5. Клинические проявления отравления и патоморфологическая картина поражения селезенки

определяются действием нескольких звеньев патогенеза: наличием и степенью выраженности преморбидного стресса, специфическим токсическим действием этиленгликоля и его метаболитов, и неспецифическим стресс-индуцированным действием сопутствующего отравлению токсического стресса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.Г., Ельков А.Н., Ливанов А.С., Ильяшенко К.К. Компенсаторные механизмы и приспособительные процессы при острых отравлениях // 3-й съезд токсикологов России: тез. докл. — М., 2008.
2. Барабой В.А. Механизмы стресса и перекисного окисления липидов // Успехи современной биологии. — 1991. — Т. 111. — № 6.
3. Белова М.В., Ильяшенко К.К., Петров С.И., Батунова И.В. Сравнительная характеристика стресса при острых отравлениях // 3-й съезд токсикологов России: тез. докл. — М., 2008.
4. Богомолова И.Н. Судебно-медицинская диагностика отравления суррогатами алкоголя по морфологическим данным // Судебно-медицинская экспертиза. — 2004. — № 5.
5. Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTIKA — Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. — М.: Информационно-издательский дом «Филинь», 1997.
6. Виксин Ю.С. Острые отравления этиленгликолем // Клиническая медицина. — 1964. — Т. 42, № 4.
7. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. — М.: Медицина, 1983.
8. Шашкова О.Н. и др. Роль стрессорной альтерации паренхиматозных органов в патогенезе острых отравлений // Здоровье семьи — XXI век: мат. XIII междунар. науч. конф. — Хургада, Египет: Изд-во «ОТ и ДО», 2009. — С. 419–420.

Сведения об авторах

Казарян Юлия Сергеевна — старший преподаватель кафедры анатомии человека ИГМУ (664043, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 3; тел.: (3952) 24-33-61)

Колесников Сергей Иванович — академик РАМН, председатель Президиума ВСНЦ СО РАМН

Шашкова Ольга Николаевна — д.м.н., старший преподаватель кафедры анатомии человека ИГМУ (664043, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 3; тел.: (3952) 24-33-61)

Изатулин Владимир Григорьевич — д.м.н., профессор кафедры анатомии человека ИГМУ (664043, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 3; тел.: (3952) 24-33-61)