

Н.А. Соколова, А.В. Говорин, Ю.А. Витковский, Е.А. Руцкина

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ АГРЕГАЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ

Читинская государственная медицинская академия (Чита)

Наибольшие изменения отмечались у пациентов с тяжелой степенью отравления уксусной кислотой и характеризовались гипоагрегацией тромбоцитов (Тр) на фоне тромбоцитопении, увеличением количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ), повышением активности фактора Виллебранда (ФВ) и высокой концентрацией эндотелина-1. Установлен ряд значимых корреляционных взаимосвязей между показателями тромбоцитарного гемостаза и маркерами эндотелиальной дисфункции (ЭД).

**Ключевые слова:** уксусная кислота, эндотелиальная дисфункция, ДВС-синдром

## PATHOGENETIC INTERACTION BETWEEN AGGREGATION ABILITY THROMBOCYTES AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE POISONING BY ACETIC ACID

N.A. Sokolova, A.V. Govorin, Yu.A. Vitkovskiy, E.A. Rutskina

Chita State Medical Academy, Chita

Slight changes were registered in patients with severe degree of poisoning by acetic acid and were characterized by hypoaggregation of thrombocytes on the background of thrombocytopenia, by increase of number of desquamated endotheliocytes (DEC), by increase of von Willebrand factor (vWF) activity and high concentration of endothelin-1. Some significant correlation interrelations between indices of thrombocyte hemostasis and markers of endothelial dysfunction (ED) were determined.

**Key words:** acetic acid, endothelial dysfunction, DIC-syndrome

Ситуация, сложившаяся с суицидами в последние десятилетия в Российской Федерации, приобрела масштабы национального бедствия [1]. Одним из тяжких видов отравлений является прием уксусной кислоты (УК), осуществляемый преимущественно с суицидальной целью. Случаи острых отравлений, вызванных приемом уксусной кислоты, достигают 70 % среди всех отравлений веществами прижигающего действия [3].

В качестве ведущих патогенетических факторов при остром отравлении уксусной кислотой отмечают отягощающее сочетание местного ожога пищеварительного тракта и внутрисосудистого гемолиза. При этом быстро проявляются нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, свертывания крови и фибринолиза, ведущие к развитию, нарушению микроциркуляции и формированию полиорганной недостаточности [9]. Между тем, многие ключевые механизмы гемостазиологических реакций при остром отравлении уксусной кислотой остаются не до конца изученными.

В настоящее время важная роль в развитии и прогрессировании различных патологических процессов принадлежит эндотелиальной дисфункции. Доказано, что при ряде критических состояний имеет место не дефицит, а сверхсинтез оксида азота, который в высоких концентрациях может явиться фактором эндогенной интоксикации и неблагоприятных исходов [2]. Несмотря на многочисленные работы, посвященные изучению синдрома эндотелиоза при различных заболеваниях и ряде критических состояний [2, 5, 12, 13], в литературе

отсутствуют сведения об активности факторов сосудистой стенки при остром отравлении уксусной кислотой.

**Цель исследования:** изучить агрегационную способность тромбоцитов, выраженность эндотелиальной дисфункции и их взаимосвязь у больных с острым отравлением уксусной кислотой в разные сроки с момента отравления.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 74 пациента с острым отравлением уксусной кислотой: 46 пациентов со средней и 28 — с тяжелой степенью отравления. Возраст пострадавших составил  $31,6 \pm 11,6$  года. Средняя доза принятой 70% уксусной кислоты варьировала от 20 до 100 мл. В контрольную группу вошли здоровые лица, сопоставимые по полу и возрасту, в количестве 17 человек. Всем пациентам проводилось исследование агрегационной способности тромбоцитов, подсчитывалось количество тромбоцитов в периферической крови. Для оценки функции эндотелия осуществлялся подсчет десквамированных эндотелиоцитов, оценивалась активность фактора Виллебранда, определялась концентрация оксида азота и эндотелина-1.

Агрегацию тромбоцитов исследовали с помощью стандартного турбидометрического метода с использованием двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «Биола» (модель LA230). Оценивали степень и скорость спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Степень агрегации тромбоцитов определялась как

максимальное значение среднего размера агрегатов после добавления индуктора и измерялась в относительных единицах (отн. ед.). Скорость агрегации тромбоцитов определялась как максимальный наклон кривой среднего размера и измерялась в относительных единицах в минуту (отн. ед. в мин). В качестве индуктора агрегации использовали раствор АДФ в концентрации 10 мкг/мл и 2,5 мкг/мл. Подсчет тромбоцитов производили с помощью автоматического анализатора Sysmex KX – 2N (Japan).

В плазме крови определяли количество десквамированных эндотелиоцитов по методу Hladovec [8]. Активность фактора Виллебранда оценивали методом ристоцетин-кофакторной активности способом флюктуации светового потока при помощи лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «Биола» (модель LA230). С целью исследования нитроксидпродуцирующей функции эндотелия определяли содержание нитрита / нитрата в сыворотке крови по методу П.П. Голикова [2]. Концентрацию эндотелина-1 в плазме крови осуществляли методом ИФА с помощью набора Biomedica ENDOTELIN (1-21), кат. № 442-0052. Исследования проводили в 1–2-е, 5–6-е и 10–12-е сутки с момента острого отравления уксусной кислотой. Статистическая обработка данных проводилась с помощью электронных таблиц «Excel 2000». При сравнении нескольких групп сначала проводился однофакторный дисперсионный анализ. Если различия были выявлены, сопоставление групп проводилось при помощи критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

При исследовании показателей спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с острым отравлением уксусной кислотой установлено, что наиболее выраженные изменения регистрировались по кривой среднего размера агрегатов у пациентов с тяжелой степенью отрав-

ления и наблюдались преимущественно в 1–2-е сутки заболевания (табл. 1). При добавлении АДФ в концентрации 10 мкг/мл показатель степени агрегации тромбоцитов у пациентов с тяжелым отравлением снижался в 3,2 раза по сравнению с таковым контрольной группы ( $p < 0,001$ ) и в 2,4 раза по отношению к больным с отравлением средней тяжести ( $p < 0,001$ ). При изучении скорости агрегации выявлено, что изучаемый показатель в группе пациентов с отравлением тяжелой степени снижался в 5,8 раз по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ) и в 3,8 раза – по сравнению с больными средней степени ( $p < 0,001$ ). Подобная картина агрегации тромбоцитов наблюдалась при добавлении АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл.

При исследовании агрегации тромбоцитов на 5–6-е сутки заболевания отмечено, что показатели спонтанной агрегации значительно улучшались и не различались с контролем, а параметры АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов возрастали, однако по-прежнему сохранялись пониженными по отношению к норме ( $p < 0,001$ ). Так, степень агрегации при добавлении высоких доз АДФ по кривой среднего размера агрегатов у пациентов с отравлением средней и тяжелой степени различалась и составила  $6,0 \pm 0,4$  и  $3,7 \pm 0,5$  отн. ед. соответственно ( $p < 0,001$ ). Показатель скорости агрегации в этих группах был значительно меньше контроля ( $27,9 \pm 1,5$  отн. е д. в мин;  $p < 0,001$ ), а среди пациентов с отравлением средней и тяжелой степени существенно различался –  $15,8 \pm 1,2$  отн. ед. в мин и  $8,4 \pm 1,3$  отн. ед. в мин соответственно ( $p < 0,001$ ). Подобные отличия получены при внесении малых доз АДФ.

На 10–12-е сутки заболевания показатели агрегации также улучшались в обеих клинических группах, однако при тяжелом отравлении сохранялись признаки гипоагрегации тромбоцитов. Так, при добавлении АДФ в концентрации 10 мкг/мл у этих больных, по данным кривой среднего размера агрегатов, показатели степени и скорости агрегации составили  $5,5 \pm 0,8$  отн. ед. и  $15,9 \pm 2,9$  отн. ед. в мин соответственно и отличались как от здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), так и от таковых пациентов с

**Таблица 1**  
**Показатели агрегационной функции тромбоцитов у больных в 1–2-е сутки с момента отравления уксусной кислотой**

Кривая среднего размера агрегатов						
Группы пациентов	Спонтанная агрегация		АДФ в концентрации 10 мкг/мл		АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл	
	Степень агрегации	Скорость агрегации	Степень агрегации	Скорость агрегации	Степень агрегации	Скорость агрегации
Контроль ( $M \pm m$ )	$1,1 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	$8,9 \pm 0,5$	$27,9 \pm 1,5$	$9,4 \pm 0,6$	$28,2 \pm 2,6$
Средняя степень ( $M \pm m$ )	$0,9 \pm 0,1$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$0,5 \pm 0,1$ $p_2 < 0,01$	$6,8 \pm 0,6$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	$18,4 \pm 1,5$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$6,5 \pm 0,5$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$17,1 \pm 0,9$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Тяжелая степень ( $M \pm m$ )	$0,7 \pm 0,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	$0,3 \pm 0,04$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	$2,8 \pm 0,3$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$4,8 \pm 0,7$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$2,8 \pm 0,4$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$2,7 \pm 0,5$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

**Примечание:**  $p_1$  – достоверность различий по отношению к контролю;  $p_2$  – достоверность различий между различными клиническими группами.

отравлением средней тяжести ( $p < 0,05$ ). При введении раствора АДФ в низкой концентрации показатели степени и скорости агрегации у больных с тяжелым отравлением составили  $5,7 \pm 1,0$  отн. ед. и  $15,3 \pm 3,0$  отн. ед. в мин соответственно, что различалось с контролем ( $p < 0,01$ ).

При подсчете количества тромбоцитов в периферической крови установлено, что у больных с отравлением тяжелой степени на 1–2-е и 5–6-е сутки заболевания значительно снижалось число кровяных пластинок в периферической крови ( $64,3 \pm 8,9 \times 10^9/\text{л}$  и  $114 \pm 12,5 \times 10^9/\text{л}$  соответственно), а к 10-м суткам их количество восстанавливалось практически до нормального уровня ( $190,6 \pm 18,7 \times 10^9/\text{л}$ ). У пациентов с отравлением средней степени тяжести тромбоцитопения имела место лишь в 1–2-е сутки заболевания ( $163,6 \pm 16,2 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,001$ ).

Итак, у больных с острым отравлением уксусной кислотой выявлены существенные изменения со стороны тромбоцитарного звена гемостаза на протяжении первых двух недель с момента поражения. Полученные результаты свидетельствуют о наиболее выраженном угнетении агрегационной функции тромбоцитов и снижении их количества в периферической крови у пациентов с острым отравлением уксусной кислотой тяжелой степени преимущественно в 1–2-е сутки заболевания, что соответствует токсикогенной стадии отравления. Мы считаем, что эти изменения являются вторичными и связаны с повреждением тканей, высвобождением АДФ и поступлением в кровь огромного количества тканевого тромбопластина, раздражением сосудистой стенки продуктами распада тканей и продукцией провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО $\alpha$ ), в результате чего происходят резкие гемостазиологические сдвиги в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе, свертывающей и фибринолитической системах крови. Вторичной гипоагрегации кровяных пластинок предшествуют их первичная гиперагрегация, вызванная АДФ, адреналином, тромбином, повышенной секрецией фактора Виллебранда [4], в результате чего циркулирующие тромбоциты вовлекаются в процесс тромбообразования в сосудах микроциркуляторного русла и вызывают его обструкцию.

Гипоагрегация тромбоцитов на фоне тромбоцитопении является неотъемлемым признаком развившейся токсической коагулопатии потребления, которая является основным проявлением ДВС-синдрома. Особенностью токсической коагулопатии при остром отравлении уксусной кислотой является ее прямая зависимость от процесса гемолиза и коагулянтного влияния поврежденных эритроцитов [3]. Появление в крови свободного гемоглобина в результате гемолиза эритроцитов приводит к ускоренному разрушению тромбоцитов, что еще больше усугубляет тромбоцитопению [8].

Выявленное резкое угнетение агрегационной функции тромбоцитов на фоне тромбоцитопении при остром отравлении уксусной кислотой тяжелой

степени свидетельствует о развитии гипокоагуляционной стадии ДВС-синдрома уже в первые сутки заболевания. Вероятнее всего, это обстоятельство связано с крайней непродолжительностью фазы гиперкоагуляции, и в клинике регистрируется гипокоагуляционная стадия острого ДВС-синдрома с развитием коагулопатии потребления, тромбоцитопении потребления и снижением агрегационных свойств тромбоцитов.

Наряду с выраженными изменениями тромбоцитарного звена гемостаза в 1–2-е сутки отравления выявлены и существенные нарушения показателей эндотелиальной дисфункции. У пациентов с тяжелым отравлением уксусной кислотой увеличение количества десквамированных эндотелиоцитов в крови отмечалось на протяжении всего периода наблюдения —  $6,6 \pm 0,5 \times 10^4/\text{л}$ ,  $5,6 \pm 0,4 \times 10^4/\text{л}$  и  $2,9 \pm 0,3 \times 10^4/\text{л}$  соответственно по отношению к контролю ( $2,2 \pm 0,2 \times 10^4/\text{л}$ ;  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  соответственно). При отравлении средней степени тяжести повышенное содержание десквамированных эндотелиоцитов регистрировалось только в 1–2-е сутки поражения и составило  $3,2 \pm 0,3 \times 10^4/\text{л}$  ( $p < 0,01$ ). При сравнении исследуемого показателя между пациентами средней и тяжелой степени отравления в 1–2-е ( $3,2 \pm 0,3 \times 10^4/\text{л}$  и  $6,6 \pm 0,5 \times 10^4/\text{л}$ ) и 5–6-е сутки заболевания ( $2,6 \pm 0,2 \times 10^4/\text{л}$  и  $5,6 \pm 0,4 \times 10^4/\text{л}$ ) также выявлены различия ( $p < 0,001$ ).

У больных с отравлением тяжелой степени в 1–2-е сутки активность фактора Виллебранда увеличивалась практически в 2 раза ( $205,8 \pm 17,6\%$ ) по сравнению с показателями здоровых лиц ( $p < 0,01$ ). Высокая активность фактора Виллебранда в этой группе пациентов сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. У пациентов с отравлением средней степени тяжести активность фактора Виллебранда имела лишь тенденцию к повышению.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, на 1–2-е сутки заболевания у пациентов средней степени тяжести отравления отмечалось наибольшее содержание в крови нитритов, что практически в 2 раза превышало контроль ( $p < 0,001$ ) и в 1,5 раза — показатели пациентов тяжелой степени отравления ( $p < 0,001$ ). Установлено, что в обеих группах пациентов отмечалась высокая концентрация нитратов, которая в 3,5 раза превышала показатели здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). Наибольшее суммарное количество метаболитов оксида азота в 1–2-е сутки поражения регистрировалось у пациентов тяжелой степени отравления, что в 2,4 раза превышало показатели контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

При исследовании нитроксидпродуцирующей функции эндотелия на 5–6-е сутки заболевания установлено, что максимальное количество нитритов, нитратов, а также суммарное количество метаболитов оксида азота отмечалось у пациентов с отравлением средней степени тяжести, что достоверно отличалось от показателей как здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), так и пациентов с отравлением тяжелой степени тяжести (табл. 2).

Таблица 2

Нитроксидпродуцирующая функция эндотелия у больных с острым отравлением уксусной кислотой на 1–2-е, 5–6-е, 10–12-е сутки заболевания (мкм/л)

Группы пациентов		NO <sub>2</sub> (нитрит)	NO <sub>3</sub> (нитрат)	NO <sub>x</sub> (суммарное количество метаболитов оксида азота)
1–2-е сутки отравления	Контроль ( <i>M ± m</i> )	17,13 ± 1,1	9,21 ± 1,03	20,65 ± 1,4
	Средняя степень ( <i>M ± m</i> )	33,44 ± 0,9 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>2</sub> < 0,001	31,81 ± 2,6 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>2</sub> < 0,01	40,66 ± 1,5 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>2</sub> < 0,001
	Тяжелая степень ( <i>M ± m</i> )	22,86 ± 1,4 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,01; <i>p</i> <sub>2</sub> < 0,001	31,19 ± 2,4 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>2</sub> < 0,01	49,64 ± 2,5 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>2</sub> < 0,001
5–6-е сутки отравления	Средняя степень ( <i>M ± m</i> )	31,73 ± 1,7 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>2</sub> < 0,05	42,48 ± 2,2 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>2</sub> < 0,001	55,79 ± 3,4 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,0014; <i>p</i> <sub>2</sub> < 0,001
	Тяжелая степень, ( <i>M ± m</i> )	26,54 ± 1,3 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>2</sub> < 0,05	17,98 ± 1,8 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>2</sub> < 0,001	38,57 ± 2,1 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>2</sub> < 0,001
10–12-е сутки отравления	Средняя степень ( <i>M ± m</i> )	24,24 ± 1,1 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001	14,68 ± 1,7 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,01	30,99 ± 1,5 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001
	Тяжелая степень ( <i>M ± m</i> )	31,04 ± 2,2 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001	21,5 ± 2,0 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001	36,87 ± 2,8 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001

Примечание: *p*<sub>1</sub> – достоверность различий по отношению к контролю; *p*<sub>2</sub> – достоверность различий между группами пациентов со средней и тяжелой степенью отравления.

На 10–12-е сутки отравления у пациентов с отравлением средней степени тяжести количество нитритов, нитратов и суммарное количество метаболитов оксида азота существенно снижалось, однако по отношению к контролю сохранялось повышенным. В группе пациентов с отравлением тяжелой степени уровень изучаемых показателей сохранялся высоким.

Уровень эндотелина-1 в крови больных с отравлением тяжелой степени сохранялся повышенным на протяжении всего периода наблюдения. Так, на 1–2-е, 5–6-е и 10–12-е сутки заболевания концентрация эндотелина-1 составила 16,28 ± 0,78 фмоль/мл, 7,52 ± 0,92 фмоль/мл и 1,32 ± 0,09 фмоль/мл соответственно, что достоверно отличалось от контроля (0,17 ± 0,01 фмоль/мл; *p* < 0,001). В группе пациентов с отравлением средней степени также отмечалось значительное повышение в крови уровня эндотелина-1: 14,15 ± 1,2 фмоль/мл, 5,15 ± 0,73 фмоль/мл и 1,22 ± 0,18 фмоль/мл соответственно (*p* < 0,001). При сравнении показателей между больными средней и тяжелой степени отравления значимых различий не выявлено.

Известно, что из всех факторов, синтезируемых эндотелием, роль «модератора» основных функций эндотелия принадлежит оксиду азота. Именно это соединение регулирует активность и последовательность «запуска» всех остальных биологически активных веществ, продуцируемых эндотелием. В настоящее время гиперпродукция оксида азота выявлена при сепсисе [12], геморрагическом шоке [13], острой почечной недостаточности [2, 10], ожоговой болезни [2, 15], некоторых острых экзогенных отравлениях [2]. Таким образом, высокая концентрация метаболитов оксида азота, наблюдаемая в обеих группах пациентов на протяжении всего периода наблюдения, вероятно

всего, связана с избыточным синтезом индуцибельной NO-синтазы (iNOS). В настоящее время установлено, что iNOS не присутствует постоянно в клетках и не работает как конститутивная, а синтезируется при патологических состояниях, продуцируя оксид азота в течение длительного времени в количествах, в тысячи раз превышающих его продукцию в норме [6]. Также известен ряд цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα), способных индуцировать высокие уровни активности iNOS, что способствует значительному увеличению синтеза оксида азота. Воспаление, гипоксия, окислительный стресс и другие факторы способны усиливать синтез цитокинов, которые экспрессируют iNOS, а она в соответствии с ее уровнем активности генерирует высокий уровень оксида азота [6, 13]. В этих условиях гиперпродукция оксида азота – явление, негативное для организма. Основу этого негативного влияния составляет сопряженная реакция супероксидного анион-радикала (O<sup>-2</sup>) с оксидом азота, в результате чего образуется пероксинитрит (ONOO<sup>-</sup>), который обладает мощным проапоптотическим действием. Апоптоз приводит к гибели эндотелиальных клеток, утрате антикоагулянтных свойств эндотелия и формирует развитие эндотелиальной дисфункции [11].

Однако повышение количества десквамированных эндотелиоцитов может быть обусловлено не только действием пероксинитрита на эндотелиальные клетки, а также прямым токсическим воздействием уксусной кислоты на сосудистую стенку и повреждающим влиянием провоспалительных цитокинов, в частности ФНОα, способных индуцировать апоптоз эндотелиоцитов. Эндотелиоциты, подвергшиеся апоптозу и попавшие в циркуляцию, обладают проадгезивными и прокоагулянтными свойствами, способствуют развитию тромбоза и воспаления [14], что в конечном итоге приводит к

формированию полиорганной недостаточности. В этой связи десквамированные эндотелиоциты можно расценивать как апоптозные тельца, отражающие степень поражения сосудистой стенки. Более того, в настоящее время предполагается, что одной из причин повышения уровня фактора Виллебранда в плазме является деструкция эндотелиальных клеток и, вероятно, субэндотелия.

Таким образом, острое отравление уксусной кислотой сопровождается изменением функционального состояния эндотелия, которое характеризуется активацией и повреждением эндотелиальных клеток. Доказательством повреждения эндотелия служит повышение содержания десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови, усиление нитроксидпродуцирующей функции эндотелия, увеличение активности фактора Виллебранда и концентрации эндотелина-1. Наиболее глубокие расстройства функции эндотелия наблюдаются у пациентов с тяжелым отравлением уксусной кислотой в первые сутки заболевания, что подтверждается максимальным увеличением содержания большинства маркеров эндотелиальной дисфункции. Данное обстоятельство позволяет свидетельствовать о генерализованном характере повреждения сосудистого эндотелия в ранний период острого отравления уксусной кислотой.

При проведении корреляционного анализа установлен ряд значимых взаимосвязей между показателями тромбоцитарного звена гемостаза и маркерами эндотелиальной дисфункции на протяжении всего периода наблюдения больных. Так, в 1–2-е сутки заболевания у больных с тяжелым отравлением установлена взаимосвязь между показателями степени агрегации по кривой среднего размера агрегатов при внесении больших и малых доз АДФ и концентрации нитратов в крови ( $r = -0,38; p < 0,05$  и  $r = -0,34; p < 0,05$  соответственно). На 5–6-е сутки заболевания у пациентов тяжелой степени отравления выявлена связь между степенью и скоростью агрегации тромбоцитов при внесении АДФ в концентрации 10 мкг/мл и содержанием нитратов ( $r = -0,44; p < 0,05$  и  $r = -0,38; p < 0,05$  соответственно). На 10–12-е сутки заболевания у больных с тяжелым отравлением установлена взаимосвязь между показателями степени агрегации по кривой среднего размера агрегатов при внесении больших и малых доз АДФ и концентрацией нитратов в крови ( $r = -0,73; p < 0,05$  и  $r = -0,77; p < 0,05$  соответственно).

Мы считаем, что установленные корреляционные взаимосвязи между показателями агрегации тромбоцитов и концентрацией метаболитов оксида азота не случайны, так как, вероятно, связаны с мощным дезагрегантным действием оксида азота в отношении кровяных пластинок.

Выявленные существенные нарушения агрегационной способности тромбоцитов и функции эндотелия у больных с острым отравлением уксусной кислотой лежат в основе развития ДВС-синдрома и могут указывать на тяжесть поражения. К сожалению, в клинической токсикологии отсутствуют эф-

фективные способы коррекции этих расстройств. Медикаментозное воздействие на агрегационную способность тромбоцитов в острую стадию заболевания практически невозможно в силу молниеносного перехода стадии гиперагрегации тромбоцитов в стадию гипоагрегации, как правило, на фоне тромбоцитопении. При наличии клиники кровотечения у этих пациентов обоснованным является переливание свежезамороженной плазмы, в случаях рецидивирующих кровотечений и развитии тяжелой постгеморрагической анемии целесообразным является и переливание крови. Что касается коррекции эндотелиальной дисфункции, то в настоящее время это направление является одним из перспективных для дальнейших исследований при многих экстремальных состояниях, в том числе, и при остром отравлении уксусной кислотой.

## ВЫВОДЫ

1. При остром отравлении уксусной кислотой установлены изменения тромбоцитарного звена гемостаза, характеризующиеся преимущественным снижением степени и скорости спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне уменьшения количества кровяных пластинок в периферической крови. Наиболее выраженные сдвиги агрегационной функции тромбоцитов проявляются у пациентов с тяжелым отравлением в раннем периоде острого отравления.

2. У больных с острым отравлением уксусной кислотой выявлена эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся увеличением количества десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови, повышением активности фактора фон Виллебранда и концентрации эндотелина-1. Наиболее глубокие расстройства функции эндотелия отмечаются в группе пациентов с тяжелым отравлением в 1–2-е сутки заболевания и сохраняются в течение всего периода наблюдения больных.

3. При остром отравлении уксусной кислотой усиливается нитроксидпродуцирующая функция эндотелия, что проявляется повышением уровня нитритов, нитратов, а также суммарного количества метаболитов оксида азота в плазме крови и сохраняется на протяжении всего периода стационарного лечения больных.

4. Между показателями системы гемостаза и маркерами эндотелиальной дисфункции выявлены корреляционные взаимосвязи, которые указывают на роль выявленных изменений в патогенезе острого отравления уксусной кислотой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Говорин Н.В., Сахаров А.В. Суицидальное поведение: типология и факторная обусловленность. — М., 2008. — 178 с.
2. Голяков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. — М.: ИД Медпрактика-М, 2004. — 108 с.
3. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. — М.: Медицина, 2000. — 434 с.

4. Мазуркевич Г.С., Багненко С.Ф. Шок – теория, клиника, организация противошоковой помощи. – Санкт-Петербург : Политехника, 2004. – 539 с.

5. Манухина Е.Б., Азаматов З.З., Малышев И.Ю. Влияние теплового шока на эндотелий-опосредованные реакции изолированной аорты крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1996. – № 8. – С. 148–151.

6. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Архипенко Ю.В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите // Пат. физиология и экспер. терапия. – 2000. – № 3. – С. 16–21.

7. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови // Клин. лабор. диагностика. – 2001. – № 1. – С. 50–52.

8. Симоненков А.П., Федоров В.Д. О генезе нарушений микроциркуляции при тканевой гипоксии, шоке и диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови // Анест. и реаним. – 1998. – № 3. – С. 32–35.

9. Шашкова О.Н., Колесников С.И., Изатулин В.Г. и др. Стресс и отравления прижигающими ядами. – М. – Иркутск, 2009. – 256 с.

10. Baylis C., Blok J. Nitric oxide in renal physiology and pathophysiology // Nephrol. Dial. Transplant. – 1996. – N 11. – P. 1955–1957.

11. Dimmeler S., Zeiher A.M. Endothelial cell apoptosis in angiogenesis and vessel regression // Circulat. Res. – 2000. – N 87. – P. 434–444.

12. Doughty L., Carcillo J.A., Kaplan S., Janosky J. Plasma nitrite and nitrate concentrations and multiple organ failure in pediatric sepsis // Crit. Care Med. – 1998. – N 26. – P. 157–162.

13. Kelly E., Shah N.S., Morgan N.N. Physiologic and molecular characterization of the role nitric oxide hemorrhagic shock: evidence that type II nitric oxide synthase does not regulate vascular decompensation // Shock. – 1997. – N 7. – P. 157–163.

14. Winn R. The role endothelial cell apoptosis in inflammatory and immune diseases // Harlan Thrombosis and Haemostasis. – 2005. – N 3. – P. 1815–1824.

15. Yamada Y., Endo S., Kamei Y. Plasma levels of type II phospholipase A<sub>2</sub> and nitrite/nitrate in patients with burns // Burns. – 1998. – N 24. – P. 513–517.

#### Сведения об авторах

**Соколова Наталья Анатольевна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии Читинской государственной медицинской академии (672090, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел.: 8 (3022) 35-41-63, факс: 8 (3022) 32-30-58; e-mail: natalasocolova@mail.ru)

**Говорин Анатолий Васильевич** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, ректор Читинской государственной медицинской академии

**Витковский Юрий Антонович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Читинской государственной медицинской академии

**Руцкина Елена Анатольевна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии