

УДК 616.36-008.6:612.354

Ю.С. Казарян¹, С.И. Колесников², О.Н. Шашкова¹, В.Г. Изатулин¹**ОСНОВНЫЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ
ПРИ СЛУЧАЙНЫХ И СУИЦИДАЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ
НА ФОНЕ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА**¹ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)
¹ ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

Проведенное нами исследование показало, что предшествующая отравлению стресс-индуцированная альтерация печени и сопровождающий отравление токсический стресс, носящий затяжной характер, усугубляют поражение органа, приводя к значительному повреждению его паренхимы и стромы.

Ключевые слова: этиленгликоль, печень, отравление, стресс

**MAIN MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF LIVER IN CASUAL AND SUICIDAL
POISONINGS WITH ETHYLENE GLYCOL AT ACUTE AND CHRONIC STRESS**Yu.S. Kazaryan¹, S.I. Kolesnikov², O.N. Shashkova¹, V.G. Izatulin¹¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk² Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk

Our research showed that stress-induced alteration of liver that forewent poisoning and toxic stress, that accompanied poisoning and had lingering nature intensify lesion of organ causing considerable injury of its parenchyma and stroma.

Key words: ethylene glycol, liver, poisoning, stress

АКТУАЛЬНОСТЬ

Острые химические отравления являются одним из ведущих факторов заболеваемости, предотвратимой и преждевременной смертности населения России. По данным Министерства здравоохранения России, в 2011 г. острые химические отравления занимали 4-е место по распространенности и 1-е место по числу смертельных исходов в структуре наиболее распространенных заболеваний и смертельных исходов от них. Смертность от острых отравлений занимает одно из ведущих мест в числе причин смерти от неинфекционных заболеваний. Анализ причин смертности от отравлений по 7 федеральным округам России за 2010 – 2011 гг. показал, что основными причинами смерти от отравлений являются алкоголь и так называемые суррогаты алкоголя (58,1 % и 54,8 %), окись углерода (24,1 % и 25,6 %), наркотики (6,7 % и 8,2 %), прижигающие вещества (5 %).

В подавляющем большинстве случаев смертность от внешних причин связана с чрезмерным потреблением крепких алкогольных напитков. Последствия травм, отравлений и других воздействий внешних причин обусловили в 2011 г. относительно высокий уровень первичной инвалидности взрослого населения (18 лет и старше), который составил 8,6 на 10 тыс. взрослого населения. В 2010 – 2011 гг. доля обращений по поводу острых отравлений составила 2,5 % и 3,6 % от общего числа обращений за скорой медицинской помощью соответственно. Среди отравлений алкоголь содержащими жидкостями этиленгликоль занимает 4 – 6-е место. В последние годы отмечается снижение числа отравлений данным токсикантом, но перио-

дически в различных регионах Российской Федерации и странах ближнего и дальнего зарубежья отмечаются массовые отравления, как случайные, так и суицидальные.

В настоящее время широко и подробно представлены методы диагностики различных отравлений, их клиника и лечение, изучены токсикокинетика многих токсических веществ и морфофункциональные изменения в жизненно важных органах. Менее подробно исследованы изменения в легких, селезенке, органах эндокринной системы, красном костном мозге и органах желудочно-кишечного тракта.

Анализ литературы показал, что в патогенезе острых экзогенных отравлений также не учитывается такое важное звено, как токсический стресс, имеющий самостоятельное значение в развитии патологического процесса.

Следовательно, изучение данного звена в развитии токсических поражений может способствовать усовершенствованию тактики лечебного подхода к таким больным и предположить тяжесть проявлений отсроченного (позднего) периода воздействия химических агентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Целью нашего исследования было изучение морфофункциональных изменений в печени при отравлении этиленгликолем и выявление роли преморбидного и токсического стрессов в ее альтерации.

Был проведен ретроспективный анализ 172 историй болезней лиц, находившихся на лечении в Иркутском областном центре по лечению острых

отравлений в период с 1982 по 1996 гг. и собственное наблюдение 252 больных с отравлениями этиленгликолем в период с 1996 по 2009 гг.

Согласно этиологии, исследуемые больные были разделены на 3 группы:

- 1) случайные отравления этиленгликолем;
- 2) суицидальные отравления с коротким преморбидным стрессом (отравление в состоянии аффекта);
- 3) суицидальные отравления на фоне продолжительного преморбидного психо-эмоционального напряжения.

Для оценки степени выраженности преморбидного и токсического стрессов определяли в динамике концентрацию в крови кортизола, пролактина, инсулина и содержание эозинофилов, уровень которых позволяет определить не только фазы стресс-реакции, но и степень ее проявления. Для определения содержания в сыворотке крови и тканях гидроперикисей липидов (ГПЛ), являющихся одними из начальных продуктов ПОЛ, использовали метод В.Б. Гаврилова и М.И. Мишкорудной. Исследование проводили на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки после отравления. Концентрацию малонового альдегида, одного из конечных продуктов ПОЛ, определяли по методу И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили с помощью тиобарбитуровой кислоты. Исследования проводились в те же сроки от момента отравления.

Для оценки степени морфо-функциональных изменений использовался метод исследования секционного материала, проводилось гистологическое, гистохимическое и морфометрическое исследование. Всего для исследования использован секционный материал от 82 трупов людей, умерших от отравления этиленгликолем. Из них 24 человека умерло после случайного приема яда, 15 человек — после суицида в состоянии аффекта и 43 — после приема этиленгликоля, которому предшествовал продолжительный преморбидный стресс. Световую микроскопию и морфометрическое исследование срезов проводили при увеличении в 200 раз, используя сетку Автандилова и окуляр-микромметр. Измерения проводили не менее чем в 20 полях зрения. В паренхиме **печени** определяли объемную долю клеток в состоянии баллонной дистрофии, объемную долю некрозов и сосудов, количество гепатоцитов различных размеров, а также двуядерных гепатоцитов, коллагеновых и ретикулярных волокон, интенсивность лейкоцитарной инфильтрации, замещение очагов некроза соединительной тканью.

Количество гликогена оценивали в баллах по четырехбальной шкале, после чего высчитывали гистохимический показатель по формуле:

$$\text{ГХП} = (0\text{Ч}n_1 + 0\text{Ч}n_2 + 2\text{Ч}n_3 + 3\text{Ч}n_4) / \text{У}(n_1 + n_2 + n_3 + n_4),$$

где: n_1, n_2, n_3, n_4 — количество гепатоцитов.

Полученные числовые результаты соответствовали нормальному распределению и были обработаны стандартными статистическими параметрическими методами с использованием t-критерия

Стьюдента для исследования достоверности различий. Различия считаются статистически достоверными при уровне значимости менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что уже к концу 1-х — началу 2-х суток отравления этиленгликолем при макроскопическом исследовании печень незначительно увеличена и полнокровна. Масса печени в среднем составляет $1720,8 \pm 64,1$ г, выявляются признаки поражения печеночной паренхимы.

Микроскопически — центры печеночных долек светлые, хорошо выявляются на фоне полнокровной периферии. Отмечается гибель отдельных печеночных клеток, выявляются признаки гидропической дистрофии гепатоцитов. Относительный объем клеток с признаками дистрофии различной выраженности достигает $56,7 \pm 1,21$ % ($p < 0,01$) объема печеночной ткани. Выраженность некроза колебалась от отдельных клеток до очагов средних размеров. Объемная доля некрозов составляет $14,5 \pm 0,44$ % ($p < 0,05$). Разрушенные участки печеночной паренхимы окружены неширокой зоной инфильтрации, представленной в основном мононуклеарами. Плотность клеточных элементов в инфильтратах составляет $22,7 \pm 0,25$ клеток на 10000 мкм^2 ($p < 0,05$).

Отмечается резкое полнокровие паренхимы органа. Печеночные триады сохранены. В междольковых сосудах отмечается стаз и незначительный отек эндотелиальных клеток. Синусоидные капилляры и вены резко расширены и полнокровны. Объемная доля сосудов на первые сутки отравления достигает $41,2 \pm 0,48$ % ($p < 0,01$). Структура долек нарушается, изменяется архитектоника печеночных балок. В цитоплазме гепатоцитов отмечаются жировые включения. Содержание гликогена в гепатоцитах низкое и составляет всего $10,6 \pm 0,35$ % от исходных значений ($p < 0,01$). Строма печени также подвергается деструкции. Объемная доля коллагеновых волокон в этот период в строме органа снижается более чем в 2 раза и составляет всего $4,37 \pm 0,23$ % ($p < 0,01$).

На 3 — 4-е сутки печень умеренно увеличена, полнокровна, капсула её напряжена и отечна. Средняя масса органа составляет $1810,6 \pm 46,5$ г. При исследовании отмечается интерстициальный отек паренхимы, резкое полнокровие периферии печеночных долек. Площадь очагов баллонной дистрофии еще более увеличивается и составляет уже $58,5 \pm 0,69$ % ($p < 0,05$). Некротические изменения отмечаются в $12,4 \pm 0,31$ % гепатоцитов ($p < 0,05$). Очаги некроза отделяются от здоровой паренхимы неплотным лейкоцитарным валом. Число клеток в инфильтрате достигает $28,2 \pm 0,17$ на 10000 мкм^2 . В инфильтратах преобладают макрофаги.

Печень по-прежнему полнокровна. Объемная доля кровеносных сосудов равна $38,6 \pm 0,57$ % ($p < 0,05$). В просвете сосудов часто определяются тромбы.

Количество гликогена в клетках низкое, всего $14,8 \pm 0,46$ % от нормы ($p < 0,01$), но проявляется тенденция к его повышению. Объемная доля коллагеновых волокон остается низкой и составляет $4,25 \pm 0,23$ % ($p < 0,05$).

На 5–6-е сутки отравления печень увеличена, отечна и полнокровна. Масса ее достигает максимальных размеров и равна $2560,4 \pm 80,5$ г.

Сохраняются выраженные деструктивные изменения паренхимы. Исследование показало, что в 21 % случаев наблюдалась резко выраженная центрлобулярная гидропическая дистрофия, а в 6 % изменения соответствовали картине острой токсической дистрофии печени. В этот период объемная доля гепатоцитов с признаками баллонной дистрофии составляет $50,7 \pm 0,95$ %. Поражаются преимущественно гепатоциты центральной части долек. Цитоплазма клеток светлая, ячеистая, часто имеет вид крупной вакуоли. Сохранившиеся ядра сморщенные, оттеснены, как правило, на периферию. Относительный объем центрлобулярных некрозов снижается и составляет в этот период $11,1 \pm 0,27$ % объема печеночной паренхимы ($p < 0,05$). Вокруг очагов некроза определяются скопления лейкоцитов. Плотность инфильтрации достигает максимальных величин и составляет $27,8 \pm 0,19$ клеток на 10000 мкм^2 ($p < 0,05$).

Печеночная паренхима сохраняет признаки отека и полнокровия. Печеночные триады изменены и деформированы. Эндотелий в них десквамирован, но базальные мембраны еще сохранены. Печеночные синусы расширены. Объемная доля сосудов по-прежнему высока — $34,3 \pm 0,32$ % ($p < 0,05$). Содержание гликогена в гепатоцитах остается низким — $16,2 \pm 0,35$ % от нормы ($p < 0,01$).

Подвержена деструкции и строма органа. Количество коллагеновых волокон уменьшено более чем в 1,8 раза по сравнению с контрольными значениями.

К 7–8-м суткам отравления уменьшаются размеры печени за счет снижения отека и полнокровия. Отмечаются явные признаки активации репаративных процессов: снижается объемная доля гепатоцитов с дистрофическими изменениями, число клеток с признаками баллонной дистрофии уменьшается до $40,4 \pm 0,82$ % ($p < 0,05$), а объемная доля некрозов печеночной ткани снижается до $9,9 \pm 0,32$ % ($p < 0,05$).

Балочная структура печеночных долек нарушена вследствие замещения участков некроза соединительной тканью. В результате этого наблюдается деформации долек с выраженным смещением центральных вен на периферию. Сохраняются признаки лейкоцитарно-макрофагальной инфильтрации. Плотность клеточных элементов невелика и составляет $20,4 \pm 0,16$ клеток на 10000 мкм^2 ($p < 0,05$).

Печень умеренно полнокровна. Объемная доля кровеносных сосудов в этот период составляет $33,8 \pm 0,36$ % ($p < 0,05$). Содержание гликогена в гепатоцитах низкое и составляет всего $32,1 \pm 0,47$ % от нормы ($p < 0,05$).

В структуре печеночной ткани увеличивается число фибробластов. Как следствие этого, в этот период отмечается существенное увеличение объемной доли коллагеновых волокон, особенно в центре долек — $6,16 \pm 0,37$ % ($p < 0,05$).

К исходу 9-х — началу 10-х суток отравления отмечается умеренное полнокровие печени. Объемная доля кровеносных сосудов по-прежнему превышает нормальные значения — $30,5 \pm 0,33$ % ($p < 0,05$). Выявляются участки печеночной паренхимы с признаками клеточной инфильтрации.

Достоверно уменьшается объемная доля очагов баллонной дистрофии, которая в этот период составляет $13,8 \pm 1,06$ % печеночной паренхимы ($p < 0,05$). Одновременно до $5,1 \pm 0,28$ % снижается площадь некрозов ($p < 0,05$). Эти изменения наблюдаются на фоне развивающегося фиброза печени. Но объемная доля коллагеновых волокон остается невысокой — $6,46 \pm 0,27$ % ($p < 0,05$).

Клеточная инфильтрация печеночной паренхимы практически отсутствует. Макрофаги в незначительном количестве локализуются центрлобулярно вокруг участков регенерации.

Кратковременный стресс, предшествующий отравлению этиленгликолем, существенно изменяет морфофункциональное состояние печени в преморбидный период. Поэтому поступление на этом фоне в организм токсиканта характеризуется другой патоморфологической картиной поражения печени.

К концу 1-х — началу 2-х суток отравления этиленгликолем печень при осмотре увеличена значительно, отмечаются признаки отека и полнокровия органа. Масса печени в среднем составляет $1821,8 \pm 59,1$ г. Выявляются признаки поражения печеночной паренхимы. Центры печеночных долек светлые, хорошо выявляются на фоне полнокровной периферии. Отмечается гибель печеночных клеток, выявляются признаки гидропической дистрофии гепатоцитов. Относительный объем клеток с признаками дистрофии составляет $58,8 \pm 0,81$ % ($p < 0,01$) объема печеночной ткани. Выявленность некроза колебалась от отдельных клеток до мелких очагов. Объемная доля некрозов составляет $14,6 \pm 0,64$ % ($p < 0,05$). Разрушенные участки печеночной паренхимы окружены неширокой зоной инфильтрации, представленной в основном нейтрофилами и мононуклеарами. Плотность клеточных элементов в нем составляет $22,1 \pm 0,34$ клеток на 10000 мкм^2 ($p < 0,05$).

Отмечается резкое полнокровие паренхимы. Печеночные триады сохранены. В междольковых сосудах отмечается стаз и незначительный отек эндотелиальных клеток. Синусоидные капилляры и вены резко расширены, полнокровны. Объемная доля сосудов на первые сутки отравления достигает $41,7 \pm 0,54$ % ($p < 0,05$). Структура печеночных долек нарушена, изменена архитектура балок. В цитоплазме гепатоцитов выявляется наличие жировых включений.

Содержание гликогена в гепатоцитах снижено и составляет всего 9,2 % от исходных значений

($p < 0,01$). Строма печени также подвергается деструкции, особенно в центре долек. Объемная доля коллагеновых волокон в этот период снижается более чем в 2 раза и составляет $5,0 \pm 0,34 \%$ ($p < 0,01$).

На 3–4-е сутки печень увеличена, полнокровна, капсула ее напряжена. Средняя масса органа составляет $1803,6 \pm 39,5$ г. При исследовании отмечается интерстициальный отек паренхимы, резкое полнокровие периферии печеночных долек. На разрезе печень имеет «мускатный» рисунок – светлые центры долек выделяются на фоне полнокровной периферии. Площадь очагов баллонной дистрофии еще более увеличивается, их объемная доля уже составляет $59,6 \pm 0,97 \%$ ($p < 0,05$). Некротические изменения отмечаются в $12,0 \pm 0,52 \%$ гепатоцитов ($p < 0,05$). Очаги некроза отделяются от здоровой паренхимы неплотным лейкоцитарным валом. Число клеток в инфильтрате достигает $29,5 \pm 0,22$ на 10000 мкм^2 . Большинство клеток представлено макрофагами.

Печень по-прежнему полнокровна. Объемная доля кровеносных сосудов увеличена до $38,4 \pm 0,42 \%$ ($p < 0,05$). В просвете сосудов выявляются тромбы.

Количество гликогена в клетках снижается до $12,8 \%$ от нормы ($p < 0,01$). Объемная доля коллагеновых волокон остается низкой и составляет $4,42 \pm 0,27 \%$ ($p < 0,05$).

На 5–6-е сутки отравления печень увеличена, отека и полнокровна. Масса ее достигает больших размеров и равна $2498,7 \pm 70,6$ г. Сохраняются выраженные деструктивные изменения в паренхиме. Исследование показало, что в 18 % случаев наблюдалась резко выраженная центрлобулярная гидропическая дистрофия, а в 5 % изменения соответствовали картине острой токсической дистрофии печени. Объемная доля гепатоцитов с признаками баллонной дистрофии составляет $50,2 \pm 0,86 \%$ долек. Поражаются преимущественно гепатоциты центральной части долек. Цитоплазма клеток светлая, ячеистая, принимает вид крупной вакуоли. Сохранившиеся ядра имеют измененную форму, сморщенные, оттеснены на периферию. Относительный объем центрлобулярных некрозов снижается несущественно и составляет в этот период $11,5 \pm 0,48 \%$ объема печеночной паренхимы ($p < 0,05$).

Вокруг очагов некроза определяются скопления лейкоцитов. Плотность инфильтрации достигает $26,6 \pm 0,4$ клеток на 10000 мкм^2 ($p < 0,05$).

Печеночная паренхима сохраняет признаки отека и полнокровия. Печеночные триады изменены. Эндотелий в них десквамирован, но базальные мембраны сохранены. Печеночные синусы расширены. Объемная доля сосудов по-прежнему высока – $33,9 \pm 0,62 \%$ ($p < 0,05$). Содержание гликогена в гепатоцитах остается низким – $15,78 \%$ от нормы ($p < 0,01$).

Строма органа изменена. Содержание коллагеновых волокон уменьшено более чем в 2 раза по сравнению с контрольными значениями.

В гепаторенальную фазу отравления (7–8-е сутки) незначительно уменьшаются размеры печени за счет снижения отека и полнокровия. Отмечаются незначительные признаки активации репаративных процессов: снижается объемная доля гепатоцитов с дистрофическими изменениями, число клеток с признаками баллонной дистрофии уменьшается до $40,2 \pm 0,68 \%$ ($p < 0,05$), а объемная доля некрозов печеночной ткани остается высокой – $9,1 \pm 0,38 \%$ ($p < 0,05$).

Балочная структура печеночных долек нарушена вследствие некроза. В результате этого наблюдаются деформации долек. Сохраняются признаки клеточной инфильтрации, плотность клеточных элементов невелика и составляет $22,1 \pm 0,3$ клеток на 10000 мкм^2 ($p < 0,05$).

Печень сохраняет признаки умеренного полнокровия. Объемная доля кровеносных сосудов в этот период составляет $33,3 \pm 0,36 \%$ ($p < 0,05$). Содержание гликогена в гепатоцитах низкое – $0,97 \pm 0,06$ ($p < 0,05$).

В очагах поражения печеночной паренхимы появляются фибробласты. Как следствие этого, отмечается увеличение объемной доли коллагеновых волокон особенно в центре долек – $5,98 \pm 0,25 \%$ ($p < 0,05$).

К исходу 9-х – началу 10-х суток отравления полнокровие органа сохраняется. Объемная доля кровеносных сосудов по-прежнему превышает нормальные значения и составляет $30,1 \pm 0,41 \%$, что почти на треть выше нормальных показателей ($p < 0,05$). Выявляются участки печеночной паренхимы с признаками клеточной инфильтрации. Большую часть клеток, как и в предыдущий срок, составляют макрофаги, которые локализуются в основном центрлобулярно вокруг участков регенерации.

Достоверно уменьшается объемная доля очагов баллонной дистрофии, которая в этот период составляет $12,3 \pm 0,37 \%$ печеночной паренхимы ($p < 0,05$). Одновременно до $4,9 \pm 0,39 \%$ снижается площадь некрозов ($p < 0,05$). Объемная доля коллагеновых волокон остается невысокой – $6,05 \pm 0,23 \%$ ($p < 0,05$).

У больных 3-й группы концу 1-х – началу 2-х суток отравления этиленгликолем печень при осмотре увеличена, отмечаются признаки полнокровия органа. Масса печени в среднем составляет $1843,5 \pm 54,3$ г. Выявляются признаки поражения печеночной паренхимы. Центры печеночных долек светлые, хорошо выявляются на фоне полнокровной периферии.

Микроскопически отмечается гибель отдельных печеночных клеток, и выявляются признаки гидропической дистрофии гепатоцитов. Относительный объем клеток с признаками дистрофии достигает $60,6 \pm 1,26 \%$ ($p < 0,01$) объема печеночной ткани. Выраженность некроза колебалась от отдельных клеток до средних размеров очагов. Объемная доля некрозов составляет $17,6 \pm 0,43 \%$. Разрушенные участки печеночной паренхимы окружены неширокой зоной инфильтрации, пред-

ставленной в основном нейтрофилами и мононуклеарами. Плотность клеточных элементов в нем составляет $30,7 \pm 0,57$ клеток на 10000 мкм^2 ($p < 0,05$).

Отмечается резкое полнокровие паренхимы. Печеночные триады сохранены. В междольковых сосудах стаз и незначительный отек эндотелиальных клеток. Синусоидные капилляры и вены резко расширены и полнокровны. Объемная доля сосудов на первые сутки отравления достигает $45,5 \pm 0,48$ % ($p < 0,01$). Структура печеночных долек нарушена, изменена и архитектоника балок. В цитоплазме гепатоцитов выявляется наличие жировых включений.

Содержание гликогена в гепатоцитах снижено и составляет всего $6,0 \pm 0,27$ % от исходных значений ($p < 0,01$). Строма печени также подвергается деструкции. Объемная доля коллагеновых волокон в этот период снижается почти в 3 раза и составляет $3,89 \pm 0,24$ % ($p < 0,01$).

На 3–4-е сутки печень умеренно увеличена, полнокровна, капсула напряжена. Средняя масса органа составляет $1810,6 \pm 46,5$ г. При исследовании отмечается интерстициальный отек паренхимы, резкое полнокровие периферии печеночных долек. Площадь очагов баллонной дистрофии еще более увеличивается, их объемная доля уже составляет $72,5 \pm 0,69$ % ($p < 0,05$). Некротические изменения отмечаются в $10,4 \pm 0,31$ % гепатоцитов ($p < 0,05$). Очаги некроза отделяются от здоровой паренхимы неплотным лейкоцитарным валом. Число клеток в инфильтрате составляет $24,2 \pm 0,17$ на 10000 мкм^2 . Большинство клеток представлено макрофагами.

Печень по-прежнему полнокровна. Объемная доля кровеносных сосудов увеличена до $42,6 \pm 0,57$ % ($p < 0,05$). В просвете сосудов часто определяются тромбы.

Количество гликогена в клетках снижается до $14,8 \pm 0,46$ % от нормы ($p < 0,01$). Объемная доля коллагеновых волокон остается низкой и составляет $5,25 \pm 0,23$ % ($p < 0,05$).

На 5–6-е сутки отравления печень увеличена, отечна и полнокровна. Масса ее достигает максимальных размеров и равна $2560,4 \pm 80,5$ г. Сохраняются выраженные деструктивные изменения паренхимы. Исследование показало, что в 21 % случаев наблюдалась резко выраженная центролобулярная гидропическая дистрофия, а в 6 % изменения соответствовали картине острой токсической дистрофии печени. Объемная доля гепатоцитов с признаками баллонной дистрофии составляет $42,7 \pm 0,95$ % долек. Поражаются преимущественно гепатоциты центральной части долек. Цитоплазма клеток чрезмерно светлая, ячеистая, имеет вид крупной вакуоли. Сохранившиеся ядра сморщенные, оттеснены на периферию. Относительный объем центролобулярных некрозов снижается и составляет в этот период $8,1 \pm 0,27$ % объема печеночной паренхимы ($p < 0,05$). Вокруг очагов некроза определяются скопления лейкоцитов. Плотность инфильтрации достигает $27,8 \pm 0,19$ клеток на 10000 мкм^2 ($p < 0,05$).

Печеночная паренхима сохраняет признаки отека и полнокровия. Печеночные триады изменены. Эндотелий в них десквамирован, но базальные мембраны еще сохранены. Печеночные синусы расширены. Объемная доля сосудов по-прежнему высока – $36,3 \pm 0,32$ % ($p < 0,05$). Содержание гликогена в гепатоцитах остается низким – $16,2 \pm 0,35$ % от нормы ($p < 0,01$).

Подвержена деструкции и строма органа. Количество коллагеновых волокон уменьшено более чем в 1,8 раза по сравнению с контрольными значениями.

К 7–8-м суткам отравления уменьшаются размеры печени за счет снижения отека и полнокровия. Отмечаются признаки активации репаративных процессов: снижается объемная доля гепатоцитов с дистрофическими изменениями, число клеток с признаками баллонной дистрофии уменьшается до $53,4 \pm 0,82$ % ($p < 0,05$), а объемная доля некрозов печеночной ткани снижается до $7,9 \pm 0,32$ % ($p < 0,05$).

Балочная структура печеночных долек нарушена вследствие замещения участков некроза соединительной тканью. В результате этого наблюдается деформация долек с выраженным смещением центральных вен на периферию. Сохраняются признаки клеточной инфильтрации. Плотность клеточных элементов составляет $20,4 \pm 0,16$ клеток на 10000 мкм^2 ($p < 0,05$).

Печень сохраняет признаки умеренного полнокровия. Объемная доля кровеносных сосудов в этот период составляет $34,8 \pm 0,36$ % ($p < 0,05$). Содержание гликогена в гепатоцитах низкое – всего $22,1 \pm 0,47$ % от нормы ($p < 0,05$).

В структуре печеночной ткани увеличивается число фибробластов. Как следствие этого, в этот период отмечается существенное увеличение объемной доли коллагеновых волокон, особенно в центре долек – $7,16 \pm 0,37$ % ($p < 0,05$).

К исходу 9-х – началу 10-х суток отравления отмечается умеренное полнокровие печени. Объемная доля кровеносных сосудов по-прежнему превышает нормальные значения – $31,5 \pm 0,33$ % ($p < 0,05$). Выявляются участки печеночной паренхимы с признаками клеточной инфильтрации.

Достоверно уменьшается объемная доля очагов баллонной дистрофии, которая в этот период составляет $28,8 \pm 1,06$ % печеночной паренхимы ($p < 0,05$). Одновременно до $3,6 \pm 0,18$ % снижается площадь некрозов ($p < 0,05$). Эти изменения наблюдаются на фоне развивающегося фиброза печени. Объемная доля коллагеновых волокон остается невысокой – $7,96 \pm 0,27$ % ($p < 0,05$).

Лейкоцитарная инфильтрация печеночной паренхимы практически отсутствует. Макрофаги в незначительном количестве локализуются центролобулярно вокруг участков регенерации.

Содержание гликогена в гепатоцитах остается на низком уровне.

Результатами проведенных исследований было установлено, что наибольшие повреждения в паренхиме печени отмечаются у больных, со-

вершивших суицид на фоне продолжительного преморбидного стресса.

Наименьший объем некротизированной печеночной ткани при отравлениях этиленгликолем у больных 2-й группы (суицид в состоянии аффекта). Объем некрозов в этой группе — в 1,67 раза ниже, чем в 3-й группе на 1–2-е сутки отравления.

Наименьшее содержание гликогена в паренхиме печени также регистрировалось у лиц 3-й группы, что указывает на выраженный энергодефицит в ответ на продолжительный преморбидный психо-эмоциональный стресс.

Наиболее быстрое восстановление печеночной паренхимы отмечалось при суицидальных отравлениях после острого стресса, тогда как у пострадавших 3-й группы центрлобулярные некрозы наблюдаются на 10–14-е сутки процесса. Количество двуядерных гепатоцитов в период восстановления (5–10-е сутки) превышает аналогичный показатель 1-й группы в 1,22–1,35 раза, 3-й группы — в 1,62–2,96 раза ($p < 0,01$)

Динамика изменений продуктов ПОЛ в печени характеризуется тем, что в 1-е сутки отмечается увеличение ГПЛ почти в 3 раза во всех исследуемых группах, но наибольший уровень малонового альдегида отмечается в 3-й группе и превышает показатели 1-й и 2-й групп в 1,57 и 1,47 раза ($p < 0,01$) соответственно, и на протяжении остальных сроков наблюдения уровень ПОЛ значительно выше, чем в 1-й и 2-й группах.

Данное исследование свидетельствует о том, что наиболее тяжелая клиническая картина отравления этиленгликолем и более выраженное поражение печени наблюдается у больных при суицидальном отравлении на фоне длительного преморбидного стресса, который значительно меняет не только функциональное состояние нейроэндокринной системы, но и морфофункциональное состояние органа.

На фоне различных преморбидных состояний совершенно иначе разворачиваются защитные реакции в ответ на химическую агрессию.

В результате исследования установлено, что предшествующий отравлению острый стресс может снижать степень токсико-стрессорной альтерации клеток и тканевых структур, что проявляется снижением объемной доли участков дистрофических и некротических поражений печени и ускорение регенерации. Продолжительный преморбидный стресс при отравлении ЭГ, напротив, оказывает значительное повреждающее действие на печень, о чем свидетельствуют достоверные различия в клинических, функциональных и морфологических показателях органов в первые сутки процесса, что усугубляет клиническую картину отравления и влияет на исход процесса в целом.

ВЫВОДЫ

1. Развивающийся при отравлении этиленгликолем токсический стресс усугубляет клиническую картину отравления, усиливая поражение

паренхимы печени и снижая тем самым многие ее показатели.

2. При случайном отравлении этиленгликолем и в состоянии аффекта максимальные поражения печени отмечаются на 5–6-е сутки, а при отравлении на фоне продолжительного преморбидного стресса — 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 заболевания, усиливая поражение органа за счет выраженной первичной неспецифической стресс-индуцированной альтерации.

5. Клинические проявления отравления и патоморфологическая картина поражения печени определяются действием нескольких звеньев патогенеза: наличием преморбидного стресса и степенью его выраженности, специфическими токсическими свойствами этиленгликоля и его метаболитов, неспецифическим стресс-индуцированным действием сопутствующего отравлению токсического стресса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлов Ю.В. Проблемы смертности от травм, отравлений и других последствий воздействия внешних причин // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2002. — № 5. — С. 15–18.
2. Мирошниченко Л.Д., Пелипас В.Е., Нужный В.П. Смертность от отравлений алкоголем // Вопросы наркологии. — 2005. — № 3. — С. 68–81.
3. Нарушения функции печени при экзотоксическом шоке и их лечение / Е.А. Лужников [и др.] // Терапевтический архив. — 1981. — № 4. — С. 86–91.
4. Основные причины смертности населения России от острых отравлений химической этиологии / Ю.Н. Остапенко, Н.Н. Литвинов, И.В. Батурова, З.М. Гасимова // 3-й съезд токсикологов России: тез. докл. — М., 2008. — С. 22–24.
5. Печень, стресс, экология: Матер. 1-го Межреспубл. симп. — Новосибирск — Иркутск, 1994. — 116 с.
6. Провадо А.И. Морфофункциональные изменения в паренхиматозных органах при остром отравлении уксусной кислотой в различные стадии стресс-реакции (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.25, 14.00.16. — Иркутск, 2007. — 21 с.
7. Распространенность острых отравлений в Иркутской области и городе Иркутске / Ю.В. Зобнин, И.П. Провадо, Т.Ю. Белькова [и др.] // Матер. Всерос. конгр. «Человек и здоровье»; отв. ред. В.И. Стародубов. — Иркутск, 2004. — С. 69–71.

8. Роль стрессорной альтерации паренхиматозных органов в патогенезе острых отравлений / О.Н. Шашкова [и др.] // Здоровье семьи – XXI век: Матер. XIII Междунар. науч. конф. – Хургада, Египет: Изд-во «ОТ и ДО», 2009. – С. 419–420
9. Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений / Под ред. Я.С. Смусина, Р.В. Бережного, В.В. Томилина, П.П. Ширинского. – М.: Медицина, 1980. – 424 с.
10. Салахов Э.Р. Травмы и отравления в России и за рубежом // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2004. – № 2. – С. 13–20.
11. Суицидальные отравления. Эпидемиологические и клиничко-токсикологические аспекты / М.А. Лапицкий, С.В. Яковлева, В.Ф. Войцех, С.В. Ваулин // Социальная и клиническая психиатрия. – 2004. – № 1. – С. 28–33.
12. Удвал Х. Коррекция нарушений структуры печени при стрессе с помощью природного полисахарида арабиногалактана: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.25. – Иркутск, 2006. – 26 с.
13. Шкурупий В.А. Влияние состояния острого стресса на резистентность паренхимы печени к токсическому повреждению // Бюлл. Сиб. Отд. АМН СССР. – 1986. – № 3. – С. 16–20.
14. Шкурупий В.А. Морфологическое изучение влияния острого стресса и введения «адаптивных гормонов» на гепатоциты мышей // Цитология и генетика. – 1988. – Т. 22, № 4. – С. 3–8.

Сведения об авторах

Казарян Юлия Сергеевна – старший преподаватель ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (664043, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 3; тел.: 8 (3952) 24-33-61)

Колесников Сергей Иванович – академик РАМН, главный научный сотрудник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16)

Шашкова Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, старший преподаватель ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Изатулин Владимир Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор