Асанов А.Р., Долгих В.Т., Голубев А.М., Рыжков И.А., Ершов А.В.
Морфо-функциональные нарушения сердца при интоксикации баклофеном

*НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР
(Россия, Москва)*

doi: 10.18411/sr-10-06-2021-03

Отравления психотропными препаратами и алкоголем занимают одно из ведущих мест в структуре общей летальности, а в последние годы отмечается также увеличение числа отравлений баклофеном - миорелаксантом центрального действия, агонистом ГАМК_B-рецепторов [4]. Его часто назначают пациентам в качестве релаксанта при спастических синдромах [6]. Отмечен положительный эффект баклофена при гастроэзофагальном рефлюксе, икоте, нистагме, токсикомании и алкогольном абстинентном синдроме. Свободная реализация баклофена аптеками способствует повышенному спросу этого препарата среди молодежи для достижения психотропного, одурманивающего эффекта, что нередко вызывает даже летальные осложнения [5, 10]. Наркозависимые лица нередко сочетают прием баклофена с алкогольными напитками. Наркотическое опьянение сопровождается тошнотой, рвотой, сухостью во рту, головокружением, сонливостью, зрительными и слуховыми галлюцинациями, тремором рук, апатией, невнятной речью, нарушением координации движений [12]. При передозировке препарата возможен летальный исход. Наибольшее число таких интоксикаций отмечено среди детей и подростков. В этой связи представляет большой интерес выявить функционально-метаболические нарушения и структурные повреждения сердца под влиянием токсических доз баклофена, которые могут вызывать летальный исход, поскольку сведения о таких нарушениях в литературе единичны [10].

Материал и методы. Опыты выполнены на крысах-самцах линии Wistar массой 200-300 г. За 12 часов до исследования животных лишали корма, сохраняя доступ к воде. Животным контрольной группы (n=12) в желудок через зонд вводили 0,9% раствор хлорида натрия из расчета 6 мл/кг массы тела, а опытной (n=13) - баклофен в дозе 145 мг/кг в аналогичном объеме физиологического раствора. Дыхание поддерживали через маску наркозного аппарата. С целью инвазивного измерения АД и забора артериальной крови катетеризировали сонную артерию. Гепаринизацию катетера осуществляли введением 0,2 мл раствора нефракционированного гепарина (50 ЕД/мл) после его установки, а в дальнейшем по мере необходимости. Затем животных переносили на подогреваемую платформу монитора Mouse Monitor S (INDUS Instruments, США). Температуру тела поддерживали в пределах 36,0-37,0°C. Контрольных крыс подвергали тем же процедурам за исключением введения баклофена. После введения препаратов животное перемещалось в клетку, где находилось в течение 2 часов. Сохранялось спонтанное дыхание. Затем проводили анестезию хлоралгидратом в дозе 300 мг/кг внутривентрально в контрольной группе и 100 мг/кг внутривентрально в опытной группе. Доза хлоралгидрата в опытной группе была снижена после тестовых экспериментов, так как отмечалась высокая летальность животных после применения стандартных доз анестетика на фоне баклофена.

Для выявления нарушений биоэлектрической активности сердца под влиянием баклофена регистрировали ЭКГ в трех классических отведениях, одновременно осуществляя визуальный контроль на индикаторе. В ходе эксперимента контролировали частоту сердечных сокращений (ЧСС, мин⁻¹) и частоту дыхания (ЧД, мин⁻¹). Инвазивно измеряли среднее АД_{ср.} прибором ВР-100 (США). Из сонной артерии забирали кровь для гематологических и биохимических исследований: газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови (рН, рСО₂, рО₂, НСО₃, ВЕ, sO₂), гемоглобина (Hb, г/дл), используя анализатор i-STAT (США) и картридж с реагентом i-STAT CG8+ Cartridge. Объем крови для одного исследования

составлял 0,2 мл. Эвтаназию осуществляли внутриартериальным введением 2% раствора лидокаина под общей анестезией хлоралгидратом и после торакотомии затем забирали кусочки миокарда для морфологического исследования. Материал фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина, затем их обезживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином и исследовали с помощью микроскопа Nikon Eclipse Ni-U (Япония). Для оценки достоверности различий показателей между контрольной и опытной группой использовали критерий U Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$. Анализируемые величины представлены в виде: Ме (25%; 75%).

Результаты и обсуждение. В контрольной группе ЧСС, длительность интервалов и амплитуда зубцов ЭКГ не отличались от литературных данных. В опытной группе через 2 часа после введения баклофена выявляли статистически значимое нарушение функции автоматизма в виде синусовой тахикардии: ЧСС возрастала до 480 (460; 510) мин⁻¹ в сравнении с контролем 390 (330; 405) мин⁻¹. Это могло быть следствием кардиотоксического действия баклофена и снижения сократимости миокарда, что закономерно уменьшало сердечный выброс. Очевидно, поэтому для поддержания нормального уровня АДср. организм включал срочный механизм компенсации - тахикардию, в связи с чем АДср. не только не снижалось, более того наблюдалась тенденция к незначительному его увеличению до 100 (96; 115) мм рт. ст., а в контрольной - 95 (77; 100) мм рт.ст., что могло быть обусловлено реакцией симпатoadреналовой системы на химическую травму, индуцируемую токсическими дозами баклофена.

Углубленный анализ ЭКГ опытных животных позволяет констатировать, что через два часа после введения баклофена доминировали изменения в конечной части желудочкового комплекса (сегмента ST и зубца T), что, как известно, отражает функциональное состояние миокарда на уровне метаболизма. Определение продолжительности сегмента ST у крыс представляет определенные трудности. Они связаны с высокой ЧСС и невозможностью дифференцировать переход сегмента ST в зубец T, что обусловлено малой продолжительностью этого сегмента и отсутствием плато потенциала действия желудочка крыс. В этой связи мы не измеряли длительность сегмента ST, а лишь учитывали его смещение относительно изоэлектрической линии.

У одних животных интервал ST смещался ниже изолинии, свидетельствуя об ишемии миокарда, а у других – вверх от изоэлектрической линии, что, как известно, отражает существование в сердце участков «поврежденной «ткани» [11], характеризующейся неоднородностью состояния в виде чередования полноценных кардиомиоцитов с полностью сохранными внутриклеточными образованиями, и волокнами, находящимися в состоянии разной степени перерождения, но с еще сохранными ядрами.

Зубец T ЭКГ отличался разнообразной конфигурацией: в одних случаях он был куполообразным, в других – высоким островершинным, в-третьих – двухфазным или отрицательным. Его амплитуда превышала в 1,3-1,5 раза уровень зубца T животных контрольной группы, а у некоторых животных - даже в 2-3 раза. Подобные изменения вольтажа зубца T свидетельствуют о метаболических нарушениях, характерных для гипоксии и ишемии миокарда, обусловленных недостаточностью коронарного кровообращения, индуцированной токсическими дозами баклофена [3].

Важную роль в изменении биоэлектрической активности сердца играли нарушения электролитного баланса сыворотки крови. В частности, выявлялось достоверное увеличение на 20% концентрации кальция и более значительно калия - на 37,8%. В патогенезе гиперкалиемии могли играть два фактора: во-первых гипоксия смешанного типа с ингибирование мембранолокализованных транспортных Na^+/K^+ -

АТФаз и утечкой ионов калия из клеток, и во-вторых, уменьшением секреции ионов калия в проксимальных отделах почечных канальцах вследствие возможного токсического действия баклофена на почки.

Не исключено, что токсическое действие препарата на ЦНС и бульбарные центры ствола мозга могло вызывать брадикардию и нарушение проводимости в виде атриовентрикулярной блокады I степени (удлинение интервала P-Q) и как следствие - дыхательную и сердечно-сосудистую гипоксию, которая также может индуцировать синусовую тахикардию. ЧД статистически значимо уменьшилась вдвое: в опыте ЧД составляла 32 (30; 35) мин⁻¹, а в контроле - 66 (56; 73) мин⁻¹. Это имело свои последствия: выявлялось достоверное снижение рН, тенденция к снижению на 15,4% рО₂ и статистически значимое возрастание на 19,2% рСО₂. Подобные изменения кислотно-основного состояния свидетельствовали о развитии субкомпенсированного дыхательного ацидоза: рН статистически значимо уменьшилось до 7,28 (7,23; 7,30) ед. по сравнению с контролем - 7,34 (7,29; 7,36) ед., поскольку значения ВЕ и НСО₃ находились в пределах нормативных значений. Как известно, при респираторном ацидозе повышение рСО₂ служит показателем недостаточности альвеолярной вентиляции и как следствие - тенденция к уменьшению на 7,5% насыщения гемоглобина кислородом.

При гистологическом исследовании в миокарде левого желудочка выявлялись группы эозинофильных мышечных волокон. Ядра кардиомиоцитов в этих участках были нормохромными, либо гиперхромными, т.е. окрашенными гематоксилином с различной интенсивностью. Отмечался интерстициальный и перис васкулярный отек; в этом случае пространство между мышечными волокнами было расширено с бледно-розовым содержимым (белок отечной жидкости). Обнаруживались отдельные фрагментированные мышечные волокна, что свидетельствовало об их альтерации. Цитоплазма многих мышечных волокон выглядела гомогенной, миофибриллы и поперечная исчерченность в таких мышечных волокнах не визуализировалась. Ядра эндотелиальных клеток оказались вытянутыми и были преимущественно гиперхромными - интенсивно окрашенными гематоксилином. Кроме того, встречались контрактурные повреждения мышечных волокон, а также фрагменты глыбчатого распада миофибрилл с клеточной реакцией вокруг них. В интрамуральных артериях миокарда отмечалось округление ядер эндотелиальных клеток, формирование перинуклеарных вакуолей гладких мышечных клеток, свидетельствуя об отеке гладких мышечных клеток. Ядра некоторых гладких мышечных клеток были вакуолизированы.

В межжелудочковой перегородке определялись эозинофильные мышечные волокна и интерстициальный отек. Аналогичные, но в меньшей степени, изменения регистрировались в миокарде правого желудочка сердца, в частности: не резко выраженная эозинофилия, интерстициальный отек и неравномерное окрашивание ядер кардиомиоцитов. В большинстве ядер, хроматин был представлен мелкими глыбками. Характерными были деапетозные перикапиллярные кровоизлияния в миокарде правого желудочка. В папиллярной мышце отмечались периваскулярные кровоизлияния, сладжи и полнокровие капилляров и венул. Выявлялось расширение лимфатических капилляров на границе правого и левого желудочков.

Заключение. Клинико-экспериментальными исследованиями последних лет установлено, что баклофен накапливается в ткани мозга и оказывает прямой нейротоксический эффект [8] с развитием энцефалопатии, что существенно нарушает нейрогуморальную регуляцию дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и других систем организма. В частности, баклофен оказывает непосредственно кардиотропный эффект [1], и опосредованно через нарушение нейро-гуморальной регуляции, что проявляется в нарушениях функции и структуры сердечной мышцы. Это касается, в первую очередь, нарушения автоматизма и проводимости сердца.

Возникновению тахикардии может способствовать гипоксия, индуцируемая баклофеном, увеличение содержания в миокарде адреналина, уменьшение в кардиомиоцитах ионов калия, накопление молочной кислоты и свободных жирных кислот, усиление процессов перекисного окисления липидов с образованием токсичных перекисных соединений при критических состояниях [7], в том числе и при отравлении баклофеном. Очевидно, накопление лактата и свободных жирных кислот (основной энергетический субстрат) в течение двухчасового наблюдения в сердечной мышце ингибирует гликолитическое образование АТФ, которая играет особую роль в стабилизации длительности потенциала действия и предупреждении нарушений сердечного ритма [9]. Во время гипоксии повышается концентрация внеклеточного калия, блокирующего быстрый входящий ток и активирующего медленные Са-каналы. В результате этого создаются условия для медленной деполяризации, индуцируемой возросшим содержанием адреналина в миокарде, и развития аритмий.

Нарушения ритма сердца под влиянием баклофена могли нарушать не только сократимость миокарда, но коронарный кровоток, что гистологически проявлялось неравномерным кровенаполнением и дистонией коронарных микрососудов, набуханием эндотелия, интерстициальным и периваскулярным отеком. В кардиомиоцитах обнаруживались субсегментарные и сегментарные контрактуры. Механизм формирования контрактур кардиомиоцитов может быть следствием снижения под влиянием баклофена резистентности к гипоксии кальциевого насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикулума, ответственного за диастолическое расслабление [2]. Важный вклад в структурно-функциональные нарушения сердца, индуцированные приемом, могла вносить также и баклофеновая гипоксия, вызывавшая комплекс патологических изменений в легких: нарушение кровообращения во всех элементах микроциркуляторного русла (полнокровие капилляров, венул), появление эмфиземы, ателектазов и дистелектазов, лейкоцитарной инфильтрации межальвеолярных перегородок, утолщение межальвеолярных перегородок за счёт их отёка.

1. Асанов А.Р., Долгих В.Т., Голубев А.М., Рыжков И.А., Ершов А.В., Дубенский А.Ю. Повреждение сердца баклофеном. Вестник СурГУ. Медицина. 2020; 46 (4): 8-86. DOI: 10.14822/2304-9448-2020-4-80-86.
2. Долгих В.Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. Омск: ОГМА. 2002: 203.
3. Козлов И.А., Овезов А.М., Петровская Э.Л. Периоперационные повреждения миокарда и сердечная недостаточность в некардиальной хирургии (обзор). Часть 1. Этиопатогенез и прогнозирование периоперационных кардиальных осложнений. Общая реаниматология. 2019; 15 (2): 53-78. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-2-53-78.
4. Морозов И.Н., Славин К.И. Интратекальная баклофеновая терапия в России: национальный регистр спастических состояний. Современные технологии в медицине. 2018; 10 (4): 159-163. DOI: 10.17691/stm2018.10.4.19.
5. Тагиров А.А., Ларионов С.С. Острые преднамеренные отравления медикаментозным препаратом «баклофен» у подростков. Успехи современного естествознания. 2014; 6: 94. ID: 21308972.
6. Филатов Е.В., Биктимиров А.Р., Симатов А.И. и др. Интратекальная баклофеновая терапия в России: результаты годового применения национального регистра. Современные технологии в медицине. 2020; 12(1): 79-85. DOI: 10.17691/stm2020.12.1.10.
7. Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор). Общая реаниматология. 2018; 14 (5): 96-119. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119.
8. Chartier M., Tannous S., Benturquia N., Labat L., Reis R., Risède P., Chevillard L., Mégarbane B. Baclofen-Induced Neuro-Respiratory Toxicity in the Rat: Contribution of Tolerance and Characterization of Withdrawal Syndrome. Toxicological Sciences. 2018; 164 (1): 153–165.
9. Chugh S.S. Heart failure and atrial fibrillation: can we break this nexus? International Journal of Cardiology. 2018; 252: 142-143. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.11.043

10. Issa S.Y., Hafez E. M., El-Banna A.S., Abdel Rahman S.M., Mazroua M.K., El-Hamd M.A. Baclofen Systemic Toxicity: Experimental Histopathological and Biochemical Study. Hum Exp Toxicol. 2018; 37 (4): 431-441. ID: 35860782.
11. Lindsay C., Kouzouna A., Simcox C., Pandyan A.D. Pharmacological interventions other than botulinum toxin for spasticity after stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 10: CD010362. DOI: 10.1002/14651858.CD010362.pub2
12. Reynolds K., Kaufman R., Korenoski A., Fennimore L., Shulman J., Lynch M. Trends in gabapentin and baclofen exposures reported to U.S. poison centers. Clinical Toxicology. 2020; 58 (7): 763-772.

Иманов Э.А.

Использование современных препаратов в комплексном лечении и профилактика воспалительных заболеваний пародонта у детей

*Азербайджанский Медицинский Университет
(Азербайджан, Баку)*

doi: 10.18411/sr-10-06-2021-04

Abstract

In the study process participated schoolchildren with diagnosis of chronic catarrhal gingivitis (HKG) and chronic periodontitis light form (HPLC). In total 103 patient, 67 patient with chronic catarrhal gingivitis and 36 patient with chronic periodontitis light form. The laboratory results showed that in the process of conducting treatment and preventive measures during the use of the drug Loroben the functional activity of the local immune factors were significantly restored. If we pay attention to indicators after professional hygiene and local application of a solution of digluconate of chlorhexidine, after treatment with Loroben values significantly increased. Solution of Loroben improves trophic of the periodontal tissues, promotes the elimination of bleeding gums and inflammation, and these promotes positive treatment outcome.

Keywords: catarrhal gingivitis, chronic periodontitis, Loroben

Профилактика и лечение заболеваний пародонта, с участием детской стоматологии, остается одной из важнейших проблем современной стоматологии. Это связано с широким распространением среди населения тяжелых последствий, причинами которых являются как нарушения функций в челюстно-лицевой области, так и изменения в общем статусе больного. [2, 4]. Традиционно, в лечении и профилактике заболеваний пародонта используются антибактериальные, противовоспалительные, гормональные и другие препараты. Как известно, длительное использование этих препаратов, на примере популяции детей из пригорода, может привести к дисбактериозу микрофлоры полости рта, снижению общей резистентности и к другим тяжелым последствиям [1, 3].

Цель. Оценка эффективности препарата Лоробен в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта у детей.

Методы. У детей различного возраста лечение и профилактика заболеваний пародонта до настоящего времени вызывает затруднения. Отсюда следует, что в выделенных группах риска, по вопросам диагностики и лечения необходима реализация четких организационных мероприятий.

В процессе исследуемого лечения принимали участие 103 больных с диагнозом хронический катаральный гингивит (ХКГ) и хронический пародонтит легкой степени (ХПЛС). Из них 67 человек были больны хроническим катаральным гингивитом и 36 человек - хроническим пародонтитом легкой степени.

Больные были разделены на 3 группы наблюдения:

I группа – больные, которым никогда не назначались лечебные мероприятия, проводилась только профессиональная гигиена полости рта.

II группа – больные, у которых после проведения профессиональной гигиены полости рта использовался раствор хлоргексидина биглюконат.