

Нарушения сердечного ритма при ингаляции бутана

Г.С. Тархнишвили¹, Г.Д. Капанадзе², И.А. Берзин³

¹ – ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

² – ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область

³ – Федеральное медико-биологическое агентство, Москва

Контактная информация: Тархнишвили Георгий Сергеевич, tarkhnishvili@sudmedmo.ru

В связи с повсеместным распространением табакокурения и аксессуаров для него, множество подростков в мире и в нашей стране ингалируют газ для заправки зажигалок (бутан), данное явление носит название «сниффинг». Некоторые из ингалирующих бутан внезапно умирают, часто – при совершении активных действий. Бутан – ингаляционный наркотик, который сенсibiliзирует миокард к аритмогенным эффектам катехоламинов. В экспериментах на крысах был показан аритмогенный и вторичный ишемический эффект при ингаляции бутана.

Ключевые слова: бутан, ингаляционный наркотик, гипердреналинемия, аритмия, лабораторные крысы.

Введение

На сегодняшний день все большую актуальность приобретают вопросы химической безопасности в связи с увеличением использования в промышленности и быту химических веществ, представляющих токсическую опасность для организма человека [4]. Растет и частота случаев острых бытовых отравлений, которые чаще возникают в результате непреднамеренного приема либо воздействия на человека химических веществ, обладающих достаточно высокой токсичностью [1].

Сжиженный бутан из баллонов для заправки зажигалок ингалируется подростками-токсикоманами для достижения эйфории. Данное явление в западных странах получило название «сниффинг» и известно еще с 70-х гг. прошлого столетия [7].

Бутан, как и остальные низшие члены его гомологического ряда, является ингаляционным наркотиком [2]. Согласно наиболее доказательной и общепринятой мембранной теории наркоза [5], молекулы анестетика влияют на мембраны клеток, изменяя потенциал действия путем нарушения трансмембранного обмена ионов, в т.ч. ионов кальция. В результате происходит сенсibiliзация миокарда к аритмогенным эффектам катехоламинов (адреналина).

Целью нашего исследования явилось изучение последствий ингаляции бутана на изменение сердечного ритма у лабораторных крыс в эксперименте.

Материалы и методы

Для моделирования остро наступившей смерти при ингаляции бутан-содержащих газовых смесей были прове-

дены эксперименты на лабораторных животных. Эксперименты проводились на базе ФГБУН НЦБМТ ФМБА России на самцах крыс Wistar (n=40) массой 300-350 г. Животные содержались в условиях вивария в соответствии с Приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» при стандартном комбикормовом питании и свободном доступе к воде. Животные находились в контролируемых условиях окружающей среды: температура воздуха 18-22°C, относительная влажность воздуха 60-70%.

При проведении эксперимента следовали требованиям утвержденного плана исследования и стандартным операционным процедурам (СОП). Протокол исследования был рассмотрен и одобрен биоэтической комиссией ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. В период исследования каждое животное ежедневно осматривалось. Осмотр включал в себя оценку общего поведения и общего состояния животных.

Для моделирования острого отравления животные помещались в фиксирующее устройство (модернизированная пластиковая бутылка объемом 0,5 л). После того, как животное успокаивалось, ему на лапки наносили гель, закрепляли электроды типа «крокодил», записывали электрокардиограмму в I, II, III стандартных отведениях. После процедуры животное помещалось в затравочную камеру, в которую подавался бутан из баллона для заправки зажигалок. По массе введенного газа рассчитывалась концентрация его в затравочной камере. Для исключения гипоксии в затравочную камеру добавлялся чистый кислород. В течение эксперимента осу-

ществлялось наблюдение с фиксацией, запись ЭКГ на ключевых этапах.

Экспериментальные животные были разделены на три группы: I группа – животные, которым ингалировался бутан; II группа – животные, которым ингалировался бутан на фоне искусственной гиперadreналиемии путем введения внутрибрюшинно эпинефрина (адреналина) в концентрации 50 мкг/кг; III группа – животные, которым ингалировался бутан на фоне адrenoблокатора (метопролол).

До начала эксперимента записывались фоновые электрокардиографические параметры и частота сердечных сокращений (ЧСС) интактных животных. Среднее значение ЧСС составило 521,9 уд./мин (ДИ 95% = 510,6-533,2).

Затем животных помещали в затравочную камеру, вводили в неё бутан из баллона для заправки зажигалок до достижения концентрации 380-450 мл/л. Животные на протяжении эксперимента большую часть времени находились в сознании, в неподвижности, подергивали конечностями, издавали негромкие звуки. Утрата сознания у животных четко совпадала с патологическими изменениями на электрокардиограмме.

В качестве объективных параметров для оценки работы сердца были использованы:

- длина (длительность) интервалов PQ и QT, комплекса QRS (в мс);
- амплитуда зубцов R, S, интервала ST (в мВ);
- ЧСС.

Результаты исследований

В норме (интактные крысы) выбранные нами параметры имели следующие величины (табл. 1).

Показатели работы сердца интактной группы крыс

Показатель	PQ (мс)	QRS (мс)	QT (мс)	R (мВ)	S (мВ)	ST (мВ)	ЧСС (уд./мин)
Среднее значение	28,5	41,7	81,1	0,25	0,042	0,1525	521,90
Отклонение	2,5	2,7	3,1	0,03	0,020	0,0235	13,86

У интактных крыс, которым ингалировался бутан (группа 1), патологические изменения начинались в среднем на 3-5-й минутах экспозиции и характеризовались полиморфностью проявлений. В первую очередь выявлялось повышение амплитуды зубцов в 2-3 раза, появление патологических Q-зубцов амплитудой до 0,6 мВ, атриовентрикулярная блокада, расщепление R-зубцов, желудочковые экстрасистолы, фибрилляция предсердий.

Во всех случаях при ингаляции бутана было отмечено увеличение интервалов PQ, QRS и QT, повышение вольтажа зубцов R, S и ST (табл. 2).

В наибольшей степени при ингаляции бутана страдает проведение импульса по желудочкам и фаза реполяризации желудочков. Помимо этого, удлинение интервала QT является предиктором развития фатальных аритмий [3] (пируэт-тахикардия, фибрилляция желудочков). Интервал QT отражает продолжительность электрической активности миокарда желудочков (как в

фазу деполяризации, так и реполяризации), а его удлинение означает замедленную и асинхронную реполяризацию миокарда желудочков. Негомогенность процессов реполяризации в миокарде обуславливает его электрическую нестабильность, что и является причиной развития аритмий [6]. В группе 1 смерть животных наступала в среднем на 6-8-й мин после начала эксперимента. Критерием смерти нами считалось апноэ при резком урежении ритма сердца и снижении амплитуды зубцов.

В следующем эксперименте животным (группа 2) перед ингаляцией бутана вводили внутривенно эпинефрин (адреналин) с целью моделирования стрессовой гиперadreналиемии. Эпинефрин вводился в дозе 50 мкг/кг (максимальная доза эпинефрина, не вызывающая некроза миокарда). Изменения на электрокардиограмме в группе 2 наступали в среднем на 2-3-й мин и характеризовались еще большей полиморфностью, нежели в группе 1. Наблюдались: АВ-блокада, резкое увеличение

Показатели работы сердца крыс при ингаляции бутана

Показатель	PQ (мс)	QRS (мс)	QT (мс)	R (мВ)	S (мВ)	ST (мВ)	ЧСС (уд./мин)
Среднее значение	45	77,5	109,5	0,575	0,240	0,305	535,5
Отклонение	2	4,5	5,6	0,110	0,072	0,047	18,0

амплитуды зубцов, идиовентрикулярный ритм, двунаправленная желудочковая аритмия, появление глубоких Q- и S-зубцов, депрессия ST-сегмента, фибрилляция предсердий.

Гибель экспериментальных животных из группы 2 наступала в среднем на 4-5-й мин эксперимента. Во второй группе (ингаляция бутаном в сочетании с действием адреналина) отличия наблюдались по всем признакам, кроме длительности периода PQ (табл. 3).

Для адреналина характерно удлинение интервала QT на фоне препаратов, увеличивающих интервал QT, что напрямую связано с нарушением процессов реполяризации желудочков. Несмотря на небольшое увеличение ЧСС на фоне введения эпинефрина, длительность желудочкового комплекса оказалась достоверно увеличенной, притом, что интервал PQ, отражающий электрическую активность миокарда предсердий, не претерпел достоверных изменений, кроме случаев фибрилляции предсердий. Предположительно, это мо-

жет быть связано как с АВ-блокадой, так и с появлением эктопического очага возбуждения в желудочках. С появлением такого очага возбуждения связан также двунаправленный характер идиовентрикулярного ритма, который регистрировался в группе 2.

Для проверки гипотезы о достоверном влиянии адренергических механизмов на патогенез аритмических повреждений миокарда при ингаляции бутана в группе 4 мы перед ингаляцией бутана вводили экспериментальным животным внутривенно адреноблокатор (метопролол). На фоне введения метопролола при ингаляции бутана животные вели себя гораздо спокойнее, первые изменения на ЭКГ у них наступали в среднем на 5-6-й мин экспозиции, при этом смерть животных не наступала даже при 20-минутной экспозиции. На кардиограмме регистрировались низкие зубцы комплексов, некоторое снижение ЧСС. В этой группе значимых отличий не зарегистрировано, средние значения приблизительно соответствовали норме (табл. 4).

Таблица 3

Показатели работы сердца крыс при отравлении бутаном в сочетании с действием адреналина

Показатель	PQ (мс)	QRS (мс)	QT (мс)	R (мВ)	S (мВ)	ST (мВ)	ЧСС (уд./мин)
Среднее значение	23,5	78,0	112,5	0,710	0,37	0,34	587,20
Отклонение	4,2	4,8	6,5	0,188	0,08	0,06	17,92

Таблица 4

Показатели работы сердца крыс при ингаляции бутана в сочетании с действием метопролола

Показатель	PQ (мс)	QRS (мс)	QT (мс)	R (мВ)	S (мВ)	ST (мВ)	ЧСС (уд./мин)
Среднее значение	27,5	44,0	80	0,420	0,075	0,2325	484
Отклонение	3,0	11,6	12	0,124	0,065	0,1040	26

При детальном анализе электрокардиограмм группы 3 нами отмечено повышение ST-сегмента выше изолинии практически во всех случаях, что является наглядным показателем острой ишемии миокарда. У 50% животных из группы 3 на электрокардиограмме фиксировалась фибрилляция предсердий.

Из анализа электрокардиограмм группы 3, где нами искусственно было смоделировано состояние экспериментального животного со сниженным адренергическим влиянием на миокард, явно следует ишемическое действие бутана на миокард, которое наглядно проявляется на фоне исключения аритмогенных влияний адреналина. Таким образом, продемонстрировано прямое ишемическое действие бутана на миокард.

Для оценки достоверности результатов разных вариантов отравления крыс и нормальных показателей (интактные

крысы) использовали t-критерий Стьюдента. Полученные статистические данные представлены в табл. 5-7.

Поскольку доверительный коэффициент для исследований отравлений бутаном составил 2,1009, значимыми результатами явились следующие:

- удлинение длительности интервала PQ в 1,6 раза;
- удлинение длительности комплекса QRS в 1,9 раза;
- удлинение длительности интервала QT в 1,4 раза;
- увеличение амплитуды зубца R в 2,3 раза;
- значительное увеличение амплитуды зубца S в 5,7 раза.

Значимые результаты исследований отравлений бутаном в сочетании с действием адреналина:

- удлинение длительности комплекса QRS в 1,9 раза;

Таблица 5

Различия показателей в сравниваемых группах интактных крыс и крыс с отравлением бутаном (t-критерий Стьюдента)

PQ (мс)	QRS (мс)	QT (мс)	R (мВ)	S (мВ)	ST (мВ)	ЧСС (уд./мин)
5,15	6,82	4,44	2,85	2,65	2,90	0,60

Таблица 6

Различия показателей в сравниваемых группах интактных крыс и крыс с отравлением бутаном в сочетании с действием адреналина (t-критерий Стьюдента)

PQ (мс)	QRS (мс)	QT (мс)	R (мВ)	S (мВ)	ST (мВ)	ЧСС (уд./мин)
1,02	6,59	4,36	2,42	3,98	2,91	2,88

Таблица 7

Различия показателей в сравниваемых группах интактных крыс и крыс с отравлением бутаном в сочетании с действием метопролола (t-критерий Стьюдента)

PQ (мс)	QRS (мс)	QT (мс)	R (мВ)	S (мВ)	ST (мВ)	ЧСС (уд./мин)
0,26	0,19	0,09	1,33	0,49	0,75	1,29

- удлинение длительности интервала QT в 1,4 раза;
- увеличение амплитуды зубца R в 2,8 раза;
- резкое увеличение амплитуды зубца S в 8,8 раза;
- незначительное увеличение ЧСС.

Проведенный статистический анализ интактных крыс и крыс с отравлением бутаном в сочетании с действием метопролола подтверждает факт отсутствия существенных различий по выбранным параметрам. Данный факт указывает на то, что метопролол устраняет аритмогенное влияние бутана на проводящую систему сердца и собственно на миокард.

Таким образом, достоверными данными, указывающими на токсическое действие бутана на миокард и проводящую систему сердца, являются:

- удлинение длительности интервала PQ в 1,6 раза;
- удлинение длительности комплекса QRS в 1,9 раза;
- удлинение длительности интервала QT в 1,4 раза;
- увеличение амплитуды зубца R в 2,3 раза;
- увеличение амплитуды зубца S в 5,7 раза.

Выводы

При ингаляции бутана лабораторным крысам наблюдаются выраженные нарушения ритма сердечных сокращений в виде фибрилляций предсердий, удлинения интервала PQ, АВ-блокада, двунаправленная желудочковая аритмия по типу «пируэт», удлинение интервала QT более чем на 30%, значительное повышение амплитуды желудочковых зубцов. Указанные изменения гораздо

более выражены на фоне гиперadreналиемии. Удлинение интервала QT является известным предиктором фатальных желудочковых аритмий. Наличие столь выраженных изменений в проводящей системе крысы, как одного из основных видов лабораторных животных, хорошо объясняет фатальный характер электрофизиологических изменений в миокарде человека при ингаляции бутана.

Список литературы

1. *Батоцurenov Б.В.* Патогенетические основы интенсивной терапии неспецифических поражений в ранней фазе острых отравлений нейротропными ядами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб. – 2002.
2. *Лазарев Н.В.* Вредные вещества в промышленности. – М.: Химия. – 1976. – Т. 1. – С. 11-14.
3. *Лиманкина И.Н.* Синдром удлиненного интервала QT и проблемы безопасности психофармакотерапии // Вестник аритмологии. – 2008. – № 52. – С. 66-71.
4. *Литвинов А.А., Остапенко Ю.Н., Казачков В.И. и др.* Анализ зарубежных и отечественных статистических данных по острым химическим отравлениям // Токсикол. вестн. – 1997. – № 5. – С. 5-12.
5. *Полушин Ю.С.* Руководство по анестезиологии и реаниматологии. – СПб, 2004. – 207 с.
6. *Хэмpton Дж.Р.* Основы ЭКГ: пер. с англ. – М.: Медицинская литература. – 2007. – 100 с.
7. *Bass M.* Sudden sniffing death // JAMA. – 1970. – No. 212(12). – Pp. 2075-2079.

References

1. *Batocurenov B.V.* Patogeneticheskie osnovy intensivnoj terapii nespecificheskih porazhenij v rannej faze ostryh otravlenij nejrotropnymi yadami [Pathogenetic basis of intensive therapy of nonspecific lesions in the early phase of acute poisoning with neurotropic poisons]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk [the author's abstract of the dissertation ... of the Doctor of medical sciences]. Saint Petersburg. 2002. (In Russian).
2. *Lazarev N.V.* Vrednye veshchestva v promyshlennosti [Hazardous substances in industry]. Moscow: Khimiya. 1976. V. 1. Pp. 11-14. (In Russian).

3. *Limankina I.N.* Sindrom udlinyonnogo intervala QT i problemy bezopasnosti psihofarmakoterapii [Long QT interval syndrome and psychopharmacotherapy safety problems]. Vestnik aritmologii [Bulletin of arrhythmology]. 2008. No. 52. Pp. 66-71. (In Russian).
4. *Litvinov A.A., Ostapenko Yu.N., Kazachkov V.I., et al.* Analiz zarubezhnyh i otechestvennyh statisticheskikh dannyh po ostrym himicheskim otravleniyam [Analysis of foreign and domestic statistics on acute chemical poisoning] Toksikol. vestn. [Toxicological Bulletin]. 1997. No. 5. Pp. 5-12. (In Russian).
5. *Polushin Yu.S.* Rukovodstvo po anesteziologii i reanimatologii [Guide to anesthesiology and intensive care]. Saint Petersburg, 2004. 207 p. (In Russian).
6. *Hempton Dzh.R.* Osnovy EKG: per. s angl. [Basics of ECG: translation from English]. Moscow: Medicinskaya literatura. 2007. 100 p. (In Russian).
7. *Bass M.* Sudden sniffing death. JAMA. 1970. No. 212(12). Pp. 2075-2079.

Heart rhythm disorders of butane inhalation

G.S. Tarhnishvili, G.D. Kapanadze, I.A. Berzin

Due to the widespread use of tobacco and accessories for it, a lot of teenagers in the world and in our country inhibit the gas to refuel lighters (butane), this phenomenon is called "sniffing". Under the influence of butane there are cases of sudden death, often associated with physical exertion. Butane is an inhalant drug that sensitizes the myocardium to the arrhythmogenic effects of catecholamines. In experiments on rats, an arrhythmogenic and secondary ischemic effect was shown with inhalation of butane.

Key words: butane, inhalant drug, hyperadrenalemia, arrhythmia, laboratory rats.