

УДК 615.9:615

Современное представление о детоксикационной терапии острых отравлений химической этиологии

Е. А. Лужников, Ю. С. Гольдфарб, А. М. Марупов

ЕВГЕНИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ ЛУЖНИКОВ — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН и АТН РФ, руководитель научного отделения острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Область научных интересов: клиническая токсикология — диагностика и комплексное лечение острых отравлений химической этиологии.

ЮРИЙ СЕМЕНОВИЧ ГОЛЬДФАРБ — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научного отделения острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Область научных интересов: клиническая токсикология — физико-химические методы детоксикации при острых отравлениях химической этиологии.

129090 Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, тел. (095) 924-45-88, факс (095) 921-30-98, E-mail goldfarb@mail.ru

АББОС МАРУПОВИЧ МАРУПОВ — кандидат медицинских наук, заведующий токсикологическим отделением Республиканского центра экстренной медицинской помощи (Узбекистан, Ташкент). Область научных интересов: клиническая токсикология — диагностика и дезинтоксикационная терапия острых эндотоксикозов химической этиологии, E-mail abbosmarupov@2002mail.ru

Острые отравления химической этиологии, относящиеся вместе с травмами к категории экологических болезней, на сегодняшний день вышли на второе место по смертности населения в России после сердечно-сосудистых заболеваний и составляют основную причину смерти людей трудоспособного возраста (из них умершие от острых отравлений составляют около 30%). Обращает на себя внимание абсолютное преобладание бытовых отравлений (98%) вследствие широкого распространения алкоголизма и наркомании, самолечения, суицидальных и криминальных действий.

Острое отравление может возникнуть в результате воздействия одного или нескольких химических веществ — ксенобиотиков. В настоящее время в постоянном обращении в сферах производства и быта населения находится более чем 100000 химических веществ и число их постоянно увеличивается. Поэтому характерной особенностью современной «токсической ситуации» является регулярное возникновение новых видов отравлений химическими препаратами при недостатке достоверных данных об их токсичности и характере биологического действия, о методах диагностики и лечения вызванных ими острых болезней химической этиологии.

В настоящее время по данным лечебных токсикологических центров в России наиболее распространенными видами острых отравлений являются лекарственные (около 60%), в основном препаратами психотропного действия и гипотензивными средствами, вызванные наркотиками (10—15%), прижигающими жидкостями (10—15%), алкоголем и его суррогатами (5—10%), прочими веществами (около 5%), среди которых заметное место занимают инсектициды, ядовитые грибы и укусы ядовитых змей.

Многие клинические проявления химических болезней напоминают признаки других экстремальных состояний (острых заболеваний, травм), поэтому тре-

буется тщательная дифференциальная диагностика. Для разработки и реализации диагностических мероприятий необходимо проведение химико-токсикологических исследований биологических сред организма больных (кровь, моча), так как диагноз острого отравления считается окончательным и достоверным только при определении вида и концентрации токсичного вещества, т.е. количественной меры повреждающего токсического фактора, с которым связаны все основные специфические и неспецифические клинические проявления острого химического отравления. Данная диагностическая проблема решается путем изучения критических состояний на основе клинической токсикометрии и системного анализа клинических и лабораторных данных с помощью современной компьютерной техники [1].

К диагностической проблеме тесно примыкает информационная задача, связанная с накоплением сведений о ядовитых химических веществах (физико-химические свойства, токсикокинетика, клиническая картина отравлений и пр.) и их оперативным предоставлением лечащему врачу, особенно на догоспитальном этапе, когда диагностические возможности скорой помощи сужены в основном до элементарного клинического обследования больного. Отметим, что с этой целью за рубежом создана сеть специальных информационно-консультативных токсикологических центров, обладающих необходимым банком знаний, составленным на компьютерной основе. Эти центры призваны удовлетворять запросы практиков-врачей о диагностике и лечении острых отравлений по круглосуточно работающему телефону.

В России в целях планомерного обеспечения информацией по клинической токсикологии в 1993 году был организован Информационно-консультативный токсикологический центр МЗ РФ (ИКТЦ). В Центре имеется компьютерная информационно-поисковая

токсикологическая система «POISON», которая содержит сведения по токсикологии 3000 наиболее распространенных в нашей стране химических препаратов и лекарств. Эти сведения передаются с помощью различных технических средств круглосуточно (телефон (095)928-16-87, а также по факсу или электронной почтой).

Проблема экстренной детоксикации организма (обезвреживание экзо- и эндогенных токсичных веществ) наиболее интенсивно разрабатывается в практике лечения тяжелых форм острых экзогенных отравлений. В клинической картине таких отравлений наблюдаются все известные в реаниматологии основные патологические синдромы, а связь между их динамикой, исходным содержанием токсиканта в крови и эффективностью детоксикации организма проявляется наиболее отчетливо.

Детоксикация как один из важнейших механизмов химической резистентности — это комплекс биохимических и биофизических реакций, направленных на сохранение химического гомеостаза, который обеспечивается кооперативной функцией нескольких систем естественной детоксикации. Это иммунная система крови (белки и форменные элементы), детоксикационная система печени (микросомальная — с участием цитохрома Р-450 и немикросомальная — в составе специфических ферментов для биотрансформации гидрофобных и гидрофильных веществ) и система экскреторных органов — желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), почки, легкие, кожа [2—4] (рис. 1). Детоксикационная терапия соответственно представлена

тремя группами мероприятий, насчитывающими более 20 действующих технологий и направленных на стимуляцию естественных процессов очищения различных секторов организма или на их функциональную разгрузку путем создания дополнительных каналов искусственной детоксикации — «эфферентная терапия» по Ю.М. Лопухину, а также обеспечивающих обезвреживание токсикантов с помощью антидотов [5—7].

Среди наиболее эффективных мероприятий по усилению естественной детоксикации очищение ЖКТ путем промывания желудка является самым популярным и практически не имеет противопоказаний. Однако его действие реализуется лишь в относительно небольшом объеме полости желудка и только в самые ранние сроки на догоспитальном этапе в сочетании с энтеросорбцией путем введения внутрь активированного угля.

Высокую эффективность показал зондовый кишечный лаваж, проводимый с помощью эзофагогастродуоденоскопии (визуальный контроль за состоянием внутренних стенок и полостей пищевода, желудка и начального отдела кишечника с помощью специального осветительного прибора на базе фиброволоконной оптики, вводимого в ЖКТ через рот) с использованием 30 л специального раствора. Такой способ в случае перорального поступления токсичных веществ позволяет полноценно очистить ЖКТ на всем его протяжении, предотвратить попадание токсикантов в кровь и добиться тем самым снижения их концентрации в крови [8, 9].

Метод форсированного диуреза, предложенный более полувека назад, до сих пор широко применяется для очищения крови при острых отравлениях гидрофильными ядами. Однако он мало эффективен при низком артериальном давлении и нарушении мочевыделительной функции почек, имеющем место на фоне соответствующих преморбидных (заболеваний почек и/или других органических нарушений, имеющих место до наступления отравления) или возрастных изменений.

Определенное значение для детоксикации ядов, интенсивно выделяющихся через легкие, может иметь лечебная гипервентиляция, осуществляемая с помощью аппарата искусственной вентиляции легких (за 1 мин объем вдыхаемого воздуха можно увеличить в 1,5—2 раза). Однако эффективность лечебной гипервентиляции доказана лишь для ограниченного числа токсичных веществ (сероугле-

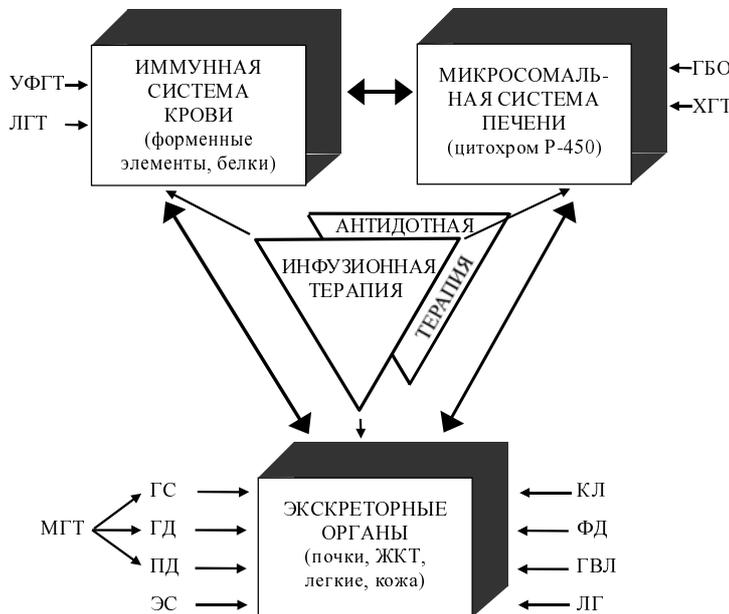


Рис. 1. Общие принципы детоксикационной терапии при острых отравлениях.

Методы стимуляции естественных процессов детоксикации:

КЛ	— кишечный лаваж	ЛГТ	— лазерная гемотерапия
ФД	— форсированный диурез	ХГТ	— химиогемотерапия
ГБО	— гипербарическая оксигенация	ГВЛ	— гипервентиляция легких
МГТ	— магнитная гемотерапия	ЛГ	— лечебная гипо- и гипертермия
УФГТ	— ультрафиолетовая гемотерапия		

Методы искусственной детоксикации:

ГС	— гемосорбция	ПД	— перитонеальный диализ
ГД	— гемодиализ	ЭС	— энтеросорбция

род, хлорированные углеводороды, угарный газ), а длительное ее проведение сопровождается риском развития нарушений газового состава и кислотно-основного равновесия крови [10].

Одним из важнейших путей детоксикации организма является биотрансформация токсичных веществ. Регулирование процессов биотрансформации может осуществляться за счет повышения индукции (активности) ферментов, преформированных, т. е. осуществляющих свою функцию, главным образом, в микросомах печени либо за счет ее снижения (ингибирования). В первом случае механизм обезвреживания оказывается действенным по отношению к ядам, ближайшие метаболиты которых менее токсичны, чем нативное вещество (барбитураты, бенздиазепины, фенотиазины и др.). Во втором случае, т.е. при понижении активности ферментов, механизм детоксикации срабатывает при отравлениях соединениями, биотрансформация которых протекает по типу так называемого летального синтеза, когда образуются более токсичные продукты, чем исходные ксенобиотики (например, при отравлении дихлорэтаном, метанолом, этиленгликолем, бледной поганкой). Основным недостатком такого подхода в случае медикаментозной терапии острых отравлений является то, что лечебное действие соответствующих препаратов (зиксорин, циметидин) развивается лишь на 3–4-е сутки, когда токсикогенная стадия большинства отравлений уже на исходе.

Наиболее быструю стимуляцию ферментной активности и высокую эффективность обеспечивают методы физиотерапии, прежде всего это ультрафиолетовый (УФ) и лазерный методы гемотерапии, обладающие высокой биологической активностью и свободные от упомянутых выше недостатков медикаментозного лечения.

В механизме детоксикационного эффекта гипертермии (повышение температуры тела больного с помощью специальных аппаратов или медикаментов) привлекает внимание интенсификация обмена между кровью и меж- и внутриклеточной средой, что может способствовать более активному выведению токсичных веществ, депонированных в тканях, и облегчить тем самым их удаление из организма. Лечебная гипотермия (искусственное охлаждение тела) используется для снижения интенсивности метаболических процессов и повышения устойчивости центральной нервной системы к гипоксии при токсическом отеке головного мозга. С точки зрения возможности детоксикации организма эти методы еще изучены мало, хотя могут оказаться перспективными при тяжелом экзотоксическом шоке и для замедления токсификации при указанных выше отравлениях [11, 12].

Достаточно широко для лечения острых экзогенных отравлений используется метод гипербарической оксигенации (ГБО), осуществляемый с помощью барокамер. Этот метод позволяет усилить биотрансформацию и устранить последствия воздействия на организм ядов, детоксикация которых происходит при непосредственном участии кислорода без образования более токсичных метаболитов (отравление угарным газом, метгемоглобинообразующими веществами, опиатами и психофармакологическими препаратами). Кроме того, ГБО применяется в качестве патогенетического лечения гипоксических состояний, часто на-

блюдающихся в токсикологической практике и проявляющихся в виде токсикогипоксической энцефалопатии. При этом повышение давления кислорода во всех жидких средах организма (плазма, лимфа, межтканевая, спинномозговая и другие жидкости) приводит к возрастанию интенсивности диффузии кислорода в гипоксические участки тканей и ликвидации всех форм кислородного голодания: дыхательной, циркуляторной, гемической, гистотоксической и смешанной гипоксии. Одновременно активизируется микросомальное и митохондриальное окисление, что повышает эффективность дезинтоксикационных мероприятий.

Среди методов искусственной детоксикации для лечения острых отравлений наиболее широко применяется гемосорбция. Этот метод с использованием неселективных сорбентов высокоэффективен в отношении очищения крови от широкого спектра токсичных веществ экзо- и эндогенного происхождения, которые в силу своих физико-химических особенностей (образование с белковыми молекулами крупных комплексов, гидрофобность) в недостаточной мере удаляются из организма путем естественных механизмов детоксикации, стимуляции почечной экскреции или гемодиализа. Для лечения тяжелых отравлений гемосорбция является, как правило, основным методом терапии.

Кроме того, техническая простота исполнения гемосорбции способствует применению ее на догоспитальном этапе при отравлениях наиболее токсичными ядами — хлорированными углеводородами, фосфорорганическими соединениями (ФОС), препаратами кардиотоксического действия или сразу несколькими токсикантами. Гемосорбция сопровождается высоким клиренсом (темп очищения крови от различных токсиантов) (до 50–300 мл/мин) психотропных лекарственных препаратов, ФОС и многих других веществ. Результатом терапии методом гемосорбции является выраженное снижение летальности при различных видах отравлений (до 30%).

Механизм лечебного действия гемосорбции, помимо основного этиоспецифического компонента, связанного с ускоренным удалением токсиантов, включает также патоспецифический компонент, направленный на коррекцию механизмов развития отравлений. Он наиболее отчетливо проявляется при элиминации патогенетически значимых маркеров эндотоксикоза — среднемолекулярных соединений, высокое содержание которых в крови вызывает повреждение биологических мембран, ткани легких, иммунодепрессию, гемореологические нарушения и другие отрицательные эффекты [13–15]. Кроме того, нами отмечен также неспецифический лечебный эффект гемосорбции, проявляющийся в коррекции некоторых показателей гомеостаза (системы поддержания жизненно важных функций организма), прежде всего гемореологических. Все это вместе взятое обуславливает высокую клиническую эффективность гемосорбции. Эта операция не только позволяет удалить непосредственно из крови от 3 до 25% общего количества всосавшегося яда, но и способствует значительному ускорению общего темпа детоксикации организма, что связано с резким сокращением периода полупребывания токсиантов в крови ($T_{1/2}$) в 3–10 раз соответственно возрастанию константы элиминации яда (см. таблицу).

Таблица

Некоторые токсикометрические параметры при острых отравлениях на фоне консервативной терапии (а) и на фоне гемосорбции (б)

Яд	Средняя концентрация яда в крови, мкг/мл		Константа элиминации		Период полупребывания вещества в крови $T_{1/2}$, ч	
	а	б	а	б	а	б
Карбофос	0,40	0,99	-0,015	-0,032	46,0	20,6
Хлорофос	0,36	2,72	-0,01	-0,1	69,3	6,9
Фенобарбитал	27,6	74,1	-0,006	-0,04	116	17,2
Дихлорэтан	41,0	142	-0,03	-0,15	23,1	4,6

Гемосорбция имеет и определенные недостатки. Она может оказать отрицательное влияние на состояние иммунитета, особенно в начале операции на фоне выраженных исходных нарушений его параметров (обычно более чем на 50%). Это может повлечь за собой дальнейшее снижение непосредственно после операции содержания *T*-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов (*A*, *M*, *G*) и вследствие этого привести к ослаблению резистентности организма к инфекции. Уменьшается концентрация катехоламинов и кислорода в крови, что сопровождается снижением артериального давления и углублением гипоксии. Все эти возможные нарушения вынуждают сокращать время операции и уменьшать объем перфузируемой крови до 1–1,5 объема циркулирующей крови, что значительно ограничивает эффективность гемосорбции при отравлении токсикантами с большим объемом их распределения в крови (более 1 л крови на 1 кг массы тела больного) [16, 17].

Для преодоления этих недостатков разработаны комбинированные методы лечения, в частности, комбинирование гемосорбции с методами физиотерапии — магнитной и УФ-гемотерапией помогает избежать иммунологических и гемодинамических (резкое снижение артериального давления) осложнений. Электрохимическое модифицирование поверхности гемосорбентов до приобретения ими потенциала до -0,2 В (относительно хлорсеребряного электрода сравнения) позволяет увеличить их адсорбционную способность и придает им свойства индифферентности относительно форменных элементов крови [18]. При включении в комплекс реанимационных мероприятий, проводимых при экзотоксическом шоке, вспомогательной веноартериальной перфузии (объемная скорость до 30 мл/(кг·мин)) можно добиться ранней стабилизации основных параметров кислород-транспортных систем и провести эффективную детоксикацию методами гемосорбции или диализа [19]. Эффективность гемосорбции также существенно повышается при ее комбинировании с ГБО и магнитной гемотерапией [20]. Таким образом, к настоящему времени принципиально решены основные проблемы, препятствующие широкому использованию метода гемосорбции для лечения тяжелых форм острых отравлений.

Еще одним путем совершенствования метода гемосорбции является снижение травматичности гемосорбентов по отношению к крови. Для этого сорбенты покрывают специальными полимерными материала-

ми, улучшающими их совместимость с кровью при сохранении их порометрических характеристик [21, 22].

Другой эффективный метод искусственной детоксикации при острых отравлениях — гемодиализ. Наиболее интенсивно выводятся с помощью этого метода низкомолекулярные водорастворимые токсиканты. Гемодиализ оказывает незначительное отрицательное влияние на гемодинамические показатели и на форменные элементы крови, поэтому данную операцию можно проводить длительное время (до 6–12 ч и более) с перфузией за сеанс больших объемов крови (до 70 л и более). Таким путем можно добиться выведения из организма значительного количества токсичных веществ при большом объеме их распределения в крови [5, 6].

Гемодиализ нашел широкое применение при лечении острых отравлений барбитуратами, хлорированными углеводородами, ФОС, суррогатами алкоголя и другими ядами. При этом клиренс барбитала составляет 35 мл/мин, дихлорэтана — 40 мл/мин, ФОС — от 30 до 90 мл/мин, метанола — 150 мл/мин. В ряде случаев, например, при отравлениях соединениями тяжелых металлов и мышьяка, метанолом и этиленгликолем гемодиализ остается наиболее эффективным методом искусственной детоксикации организма.

С введением в клиническую практику капиллярных диализаторов гемодиализ стал успешно конкурировать с более современными способами искусственной детоксикации. Кроме того, за последние годы широкое внедрение получили такие модификации гемодиализа, как изолированная ультрафильтрация, гемофильтрация и гемодиализация, обеспечивающие более эффективное очищение крови от среднемолекулярных токсикантов и пептидов и одновременно осуществляющие быструю коррекцию водно-электролитного баланса. Указанные преимущества фильтрационных методов позволяют отнести их к числу реанимационных мероприятий, например в случае отравлений суррогатами алкоголя, осложненных токсической гепато- и нефропатией [23].

Более простой метод искусственной детоксикации — перитонеальный диализ. В данном методе брюшина служит диализирующей мембраной, и благодаря большой ее поверхности (до 2 м²) становится возможным выведение более крупных молекул. Таким образом, значительно расширяется круг токсичных веществ, удаляемых из организма. Кроме того, наличие в брюшине брюшной полости большого количества жировой клетчатки создает условия для эффективного диализа жирорастворимых препаратов, быстро концентрирующихся в жировых депо (например, барбитуратов короткого действия, хлорированных углеводородов). Весьма важно, что имеется возможность управлять интенсивностью процесса перитонеального диализа, создавая условия («ловушки») для повышения проницаемости ядов через мембрану с учетом их

физико-химических свойств — растворимости в жирах, рН, благоприятного для диссоциации молекулы яд-белок, прочности связи с белком и др. И хотя клиренс ядов при перитонеальном диализе не достигает высоких значений (15,8—33,2 мл/мин), возможность его длительного проведения (в течение суток и более) обеспечивает довольно эффективную детоксикацию. К тому же следует учесть, что низкое артериальное давление в случае экзотоксического шока, лимитирующее использование экстракорпоральных методов детоксикации (требующих для своего выполнения создания дополнительного внешнего контура кровообращения, что повышает риск развития нарушений артериально-волевого давления), для проведения данной терапии противопоказанием не является [23].

Широко используемые в реанимационной практике афергетические методы детоксикационной терапии, направленные на непосредственное удаление из организма биологических жидкостей, содержащих токсины, и основанные на замещении крови, плазмы и лимфы больного (гемаферез, плазмаферез и лимфаферез), значительно уступают по скорости очищения организма сорбционно-диализным методам и реально применяются только на соматогенной стадии отравлений, наступающей вслед за очищением организма от яда, для лечения эндотоксикоза, как правило, связанного с развитием органных осложнений. Более популярным является назначение инфузионной терапии (внутривенное введение лечебных жидкостей) «кристаллическими» (солевыми) и коллоидными растворами (2—3 л), детоксикационный эффект которой связан с ликвидацией развивающихся при острых отравлениях гиповолемий и с разбавлением крови.

Таким образом, каждый из рассматриваемых методов искусственной детоксикации обладает определенными преимуществами и недостатками, поэтому для повышения общего эффекта детоксикации осуществляется их комплексное применение. Комбинация гемосорбции с последующим гемодиализом наиболее целесообразна в случае сочетанных отравлений токсикантами с малым и большим объемами распределения или при образовании в организме токсичных водорастворимых метаболитов, как это наблюдается при отравлениях ФОС. Роль гемодиализа и его модификаций (гемофильтрация, гемодиофильтрация) существенно возрастает, если требуется одновременная коррекция водно-электролитного баланса, а также при большом объеме распределения токсикантов (более 10 л/кг). В случае отравлений жирорастворимыми ядами (хлорированные углеводороды, барбитураты короткого действия) необходимо комбинированное применение гемосорбции и перитонеального диализа, а при длительном поступлении токсикантов из депо в желудочно-кишечном тракте — и в сочетании с методом кишечного лаважа.

Учитывая, что больные с различными отравлениями имеют тяжелые нарушения гомеостаза, которые не поддаются коррекции с помощью инфузионной терапии и методов искусственной детоксикации, или связаны с использованием этих методов (нарушения иммунного статуса и гемодинамики), мы применяем для коррекции гомеостаза физиогемотерапию в составе методов магнитной, УФ- и лазерной гемотерапии [10].

Для проведения УФ-гемотерапии используется серийный аппарат МД-73М «Изольда», позволяющий осуществлять облучение крови (до 3—6 л) как в общем экстракорпоральном контуре, одновременно с гемосорбцией или гемодиализом, так и изолированно, вне детоксикационных мероприятий, с двухкратным облучением 180—260 мл крови. По нашим данным, общая энергия облучения в первом случае не должна превышать 200 Дж, а во втором — 150 Дж. Магнитную гемотерапию мы осуществляем в экстракорпоральном контуре с помощью разработанных нами совместно с научно-производственной фирмой «Микра» устройств, генерирующих неоднородные импульсные или постоянные магнитные поля (индукция от 10 до 45 мТл, длительность операции от 30 до 60 мин, частота импульсного магнитного поля от 10 до 100 Гц, расходуемая энергия магнитного поля в пределах 1,5—26,3 Дж).

На фоне магнитной гемотерапии у больных достигается существенное снижение агрегации эритроцитов и тромбоцитов (в среднем на 18—59%). Вязкость крови, плазмы и гематокрит (доля плотной части крови) уменьшается на 6,1—11%.

Как показала наша практика, комбинирование гемосорбции и УФ-гемотерапии в наибольшей степени влияет на иммунологические показатели, особенно клеточного звена. При этом сразу после операции отмечается некоторое повышение в крови относительного содержания Т- и В-лимфоцитов и заметный рост абсолютного числа Т-клеток (более чем на 66%) за счет увеличения популяции лимфоцитов. Снижения уровня иммуноглобулинов после проведения лечения этими методами не обнаружено [24].

Получены новые данные о механизме лечебного действия лазерной гемотерапии, которая сочетает в себе эффекты магнитной и УФ-гемотерапии, направленные на устранение гемореологических и иммунологических нарушений. Кроме того, лазерная гемотерапия также нормализует состояние пероксидного окисления липидов и антиоксидантной системы крови. Эту операцию мы проводим с использованием гелий-неонового лазера «Изольда-ЭЛОК» в течение 60 мин (энергия облучения 12 Дж).

Мы убедились, что с помощью сочетанной физиогемотерапии — магнитной и УФ-, лазерно-ультрафиолетовой гемотерапии — можно достичь гораздо более высоких показателей, чем при отдельном применении этих методов, и не только в количественном, но и в качественном отношении (усиление и пролонгация гемореологических эффектов, наращивание бактерицидного потенциала иммунной системы наряду с более интенсивным восстановлением ее показателей, включая уровень в крови иммуноглобулинов, заметное снижение содержания в крови токсичных циркулирующих иммунных комплексов малого размера, более интенсивное возрастание резервов антиоксидантной системы в крови и т.п.).

Учитывая особенности биотрансформации многих гидрофобных токсикантов (в частности лекарств) путем микросомального окисления, мы добились ускорения этого процесса путем непрямого электрохимического воздействия, возникающего при внутривенном введении 400 мл 0,06%-ного раствора гипохлорита натрия, с последующим проведением форсированного диуреза [24]. Кроме того, при этом увеличивается

клиренс среднемолекулярных токсикантов, которые накапливаются в организме при сопутствующем остром отравлению эндотоксикозе.

Комбинированное применение физиогемотерапии и инфузии раствора гипохлорита натрия с методами искусственной детоксикации (гемосорбция, гемодиализ и пр.), а также с методом кишечного лаважа позволяет существенно повысить скорость выведения различных токсикантов, в том числе среднемолекулярных, из крови и с мочой (в 1,2–12 раз). Вероятно, все методы физиогемотерапии так или иначе стимулируют механизмы естественной детоксикации организма, в частности ферментативную функцию гепатоцитов и нейтрофилов, почечный клиренс и др. Кроме того, повышается эффективность очищения клеточных мембран при достаточной высокой энергии УФ- и лазерной гемотерапии [25, 26], т.е. в крови по сути моделируется процесс, требующий для своего дополнительного проведения осуществления цитафереза [7]. Все это определяет их детоксикационное значение и открывает возможность самостоятельного применения лазерной или лазерно-УФ-гемотерапии при среднетяжелых отравлениях.

К настоящему времени сложился принцип комплексной детоксикации при острых отравлениях по алгоритмам, обеспечивающим саногенные (лечебные) эффекты при минимальной интенсивности применяемых воздействий. Нами разработана оптимизированная детоксикационная технология, используемая при тяжелых отравлениях, которая предусматривает два примерно равноценных варианта ее применения (рис. 2). Первый вариант — это базовый детоксикационный комплекс в составе магнитной гемотерапии, служащей для улучшения гемореологических показателей и профилактики нарушений гемодинамики; затем следуют наиболее эффективные методы эфферентной детоксикации (сорбционно-диализные, кишечный лаваж) и, наконец, УФ-гемотерапия, направленная на коррекцию иммунного статуса. Лечебный эффект комплекса усиливается непрямым электрохимическим окислением экзо- и эндотоксикантов путем инфузий раствора гипохлорита натрия. Во втором варианте детоксикационный комплекс расширяется за счет включения отсроченной на 6–12 ч лазерной или гораздо более эффективной лазерно-УФ-гемотерапии. Комплекс второго варианта предусматривает двухэтапную организацию детоксикационных мероприятий: на первом этапе достигается снижение за короткий срок (1–2 ч) содержания токсиканта в крови до безопасного для жизни уровня, в чем основная роль принадлежит эфферентным методам, а на втором этапе деток-

сикационный процесс завершается (в течение 1–2 суток), при этом преимущественно используется физиогемотерапия как мощный стимулятор естественной детоксикации. На втором этапе одновременно осуществляется надежная профилактика инфекционных осложнений. При среднетяжелых отравлениях эффективная детоксикация достигается с помощью лазерной или лазерно-УФ-гемотерапии, что позволяет рекомендовать их как самостоятельные методы терапии, дополняющие другие варианты усиления естественной детоксикации и энтеросорбцию. При реализации данного комплексного подхода к детоксикации осуществляется активное воздействие на все стороны этого процесса.

Вместе с тем из-за патогенетических особенностей некоторых видов отравлений в конкретных случаях требуется внесение определенных изменений в последовательность и содержание детоксикационных мероприятий, проводимых в рамках базовой технологии. Это связано со спецификой токсикокинетического характера некоторых ядов. Например, для психотропного средства лепонекса характерна длительная гепатоэнтеральная циркуляция (создание порочного круга перемещения яда в направлении кишечник-кровь-печень-кишечник без его эффективного выведения из организма), поэтому лучший лечебный эффект достигается, если сначала токсикант выводится из кишечного тракта с помощью кишечного лаважа, который показан еще до начала проведения операции гемосорбции.

Изменение детоксикационной технологии может потребоваться и в тех случаях, когда есть опасность резкого повышения токсичности (токсификации) ядов в процессе воздействия лечебных методов, обладающих высоким окислительным потенциалом (окисление крови при введении раствора гипохлорита натрия, при УФ-облучении, гипербарической оксигенации). Например, для ускорения биотрансформации более токсичных метаболитов амитриптилина (нортриптилин и др.) целесообразно внутривенное введение 0,06%-ного раствора гипохлорита натрия в объеме, в два раза превышающем стандартный (800 мл). В токсикогенной стадии отравлений ФОС, метанолом и этиленгликолем химиогемотерапия и ГБО не используются, а УФ-гемотерапия проводится только в условиях эффективного очищения крови от яда, что достигается ее облучением на выходе из детоксикатора (сорбционная колонка, диализатор). Вместе с тем при проведении операции гемосорбции в сочетании с УФ-гемотерапией в определенном режиме (облучение крови на входе в детоксикатор с мощностью излучения 0,052–0,055 Вт)

почти в два раза увеличивается клиренс барбитуратов. Если предварительно использовалась магнитная гемотерапия, клиренс барбитуратов также удваивается при проведении гемосорбции одновременно с инфузиями раствора гипохлорита натрия.

Важнейшей стороной оптимизации лечебного процесса при острых отравлениях является успешная коррекция изменений клинических показателей, характерных для эндотоксикоза, которые обнаруживаются уже в первые часы по-

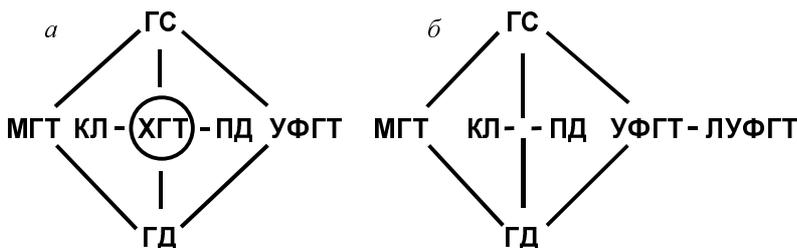


Рис. 2. Схемы комплексной детоксикации при тяжелых отравлениях

Сокращения см. в подписи к рис. 1

сле поступления яда. В рамках базовой детоксикационной технологии добиться очищения организма от избыточного содержания в нем средних молекул, можно, используя специальные режимы магнитной гемотерапии (воздействие на кровь импульсным магнитным полем в течение 1 ч), а также за счет проведения (вслед за магнитной гемотерапией) гемосорбции в комбинации с инфузиями раствора гипохлорита натрия. При этом клиренс среднемолекулярных токсикантов возрастает соответственно в 2 и 1,4 раза, очевидно, вследствие конформационных изменений молекул под влиянием магнитного поля [27] и повышения в связи с этим их сорбируемости. Кроме того, снижение уровня в крови средних молекул (на 12–60%) наблюдается непосредственно после изолированных инфузий раствора гипохлорита натрия и проведения лазерно-УФ-гемотерапии, что может быть вызвано непосредственной деструкцией этих токсикантов.

Как видно, модифицирование базового алгоритма детоксикации в отношении состава эфферентных компонентов имеет определенные ограничения, тогда как при использовании методов физико-химической гемотерапии детоксикационный процесс может быть усилен путем варьирования параметров методов, а также их комбинирования и сочетания. Это преимущественно связано с отличительной особенностью физиогемотерапии как мощного стимулятора естественной детоксикации, делающей универсальным ее применение при отравлениях различными ядами.

Важнейшей стороной оптимизации детоксикационных технологий является одновременное повышение их безопасности, так как при этом (в базовом варианте) удастся минимизировать интенсивность применяемых воздействий: объем перфузии крови при гемосорбции ограничивается 1,5 объема циркулирующей крови, энергия излучения УФ-гемотерапии — 70 Дж, лазерной — 12 Дж, магнитной — 13,6 Дж за сеанс, а объем инфузий 0,06%-ного раствора гипохлорита натрия — в пределах 400 мл. Это практически исключает осложнения, связанные с использованием указанных методов.

Отметим, что внедрение в практику принципа комплексной детоксикации в реанимационном отделении Московского городского центра лечения острых отравлений привело к снижению летальности с 14,5% в 1979 г. до 12,1% в 1983 г. (переход к сочетанному использованию эфферентных методов) и ее более чем двукратному снижению по отношению к предыдущему этапу — до 5,9% в 2003 г., в чем решающую роль сыграло комбинирование эфферентных методов с физико-химической гемотерапией. Летальность же при самых частых отравлениях психофармакологическими средствами за период 1995–2003 гг. также снизилась более чем в два раза — с 10,4 до 4,5%.

Важным разделом комплексной детоксикации является специфическая (антидотная) фармакотерапия. Однако она применяется в основном на догоспитальном этапе при очень ограниченном числе видов острых отравлений (около 20 препаратов). При этом большинство антидотов не оказывают прямого (токсикотропного) действия, что приводит к необходимости использования методов усиления естественной и искусственной детоксикации организма в специализированном стационаре [10].

В целом фармакотерапия, проводимая в токсикогенной стадии отравлений, имеет серьезные недостатки. Прежде всего это снижение эффективности фармакотерапии вследствие ускоренного выведения лекарств в процессе детоксикации. Кроме того, некоторые фармпрепараты, в частности кровезаменители (полиглюкин), способны снижать эффективность гемосорбционного процесса. Наконец, в условиях экстренной детоксикации, когда по крайней мере в течение 1–2 ч необходимо достичь отчетливого детоксикационного эффекта и провести коррекцию выраженных изменений показателей гомеостаза, применение многих лекарственных препаратов (в том числе иммунологически и реологически активных), пик лечебного действия которых достигается через 1–2 и более суток, неприемлемо. Поэтому объем фармакотерапии в период интенсивных детоксикационных мероприятий значительно ограничивается безусловно необходимым минимумом симптоматических средств для поддержания функции сердечно-сосудистой системы, а их дозы при этом, как правило, значительно увеличиваются.

В соматогенной стадии отравлений, после удаления токсикантов из организма, возможности фармакотерапии значительно расширяются и они направлены главным образом на профилактику и терапию инфекционных осложнений, развивающихся в результате вторичного иммунодефицита. Примером может служить успешное использование продукта молочной ферментированной сыворотки СГОЛ-1-40 для коррекции нарушенных иммунных и белковых параметров крови и препарата мексидола, обладающего активным антиоксидантным и гемореологическим действием, для восстановления нормальных показателей перексидного окисления липидов и антиоксидантной системы крови. Применение этих препаратов существенно снижает частоту и тяжесть воспалительных процессов в легких. Необходимость более действенной коррекции изменений гомеостаза при эндотоксикозе, впрочем, и в этом случае не исключает комбинирования медикаментозного воздействия с физико-химической гемотерапией.

Следует также отметить, что обязательным условием эффективности любого вида детоксикации является своевременное проведение посиндромной реанимационной поддержки жизненно важных функций организма, в частности, лечения таких чрезвычайно опасных для жизни синдромов, как токсический шок и острая дыхательная недостаточность.

На основании вышеизложенного можно наметить дальнейшие поиски новых путей повышения интенсивности экстренной детоксикации при острых отравлениях, которые могут быть продолжены в трех основных направлениях:

- интенсификация стимуляции процессов очищения организма, в частности кишечного лаважа и диализа с помощью специальных препаратов, повышающих проницаемость кишечной стенки [28];

- дальнейшее усовершенствование комплексной детоксикации в составе сорбционных, диализно-фильтрационных, аферетических и физиогемотерапевтических вариантов [23];

- разработка новых специфических (антидотных) средств фармакотерапии токсикотропного действия,

снижающих токсичность химических препаратов, особенно лекарственных.

В клинико-диагностическом плане необходимо более подробное изучение новых видов острых отравлений и синдрома эндотоксикоза в токсикокинетическом аспекте, а также дальнейшее развитие информационно-консультативной службы при этой патологии. Кроме того, решение ряда практических медикотоксикологических задач и вопросов, относящихся к прерогативе специалистов в области химии, требует проведения исследований, направленных на совершенствование сорбционных материалов, диализных мембран и гемофильтров, синтез новых антидотов, а также на развитие лабораторной базы химикотоксикологического анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дагаев В.Н., Лужников Е.А., Казачков В.И. Клиническая токсиметрия острых отравлений. Екатеринбург: Чароид, 2001, 182 с.
2. Берхин Е.Б. Роль почек в защите организма от ксенобиотиков. Фармакол. и токсикол., 1986, № 2, с. 104—105.
3. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина, 1986, 280 с.
4. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине. М.: Медицина, 1989, 252 с.
5. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Мусселиус С.Г. Детоксикационная терапия: Руководство. СПб.: Изд. "Лань", 2000, 192 с.
6. Гольдфарб Ю.С., Казачков В.И., Мусселиус С.Г. и др. Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов: Справочник. Под ред. Е.А. Лужникова М.: Медицина, 2001, 304 с.
7. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Физиогемотерапия острых отравлений. М.: Медпрактика-М, 2002, 200 с.
8. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Маткевич В.А. и др. Комплексный метод детоксикации организма при острых экзогенных отравлениях. В кн.: Новые медицинские и технические аспекты экстракорпоральных методов и перитонеального диализа. М., 1991, с. 81—82.
9. Маткевич В.А., Симоненков А.Л., Федоров А.В. и др. Энтеросорбция при острых отравлениях медикаментами и фосфорорганическими инсектицидами. В кн.: Острые отравления лекарственными средствами. М., 1992, т. 90, с. 102—107.
10. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000, 434 с.
11. Жаврид Э.Л., Кратенок В.Е., Фрадкин С.З. Использование высокочастотных электромагнитных полей для создания общей управляемой гипертермии. Здоровоохр. Белоруссии, 1982, № 12, с. 18—20.
12. Лужников Е.А., Аркатов В.А., Бабийчук Г.А. и др. Способ лечения экзотоксических ком. Авт. свид. на изобр. № 1701327. Приор. от 24.12.86 г. Оп. БИ 30.12.91 г.
13. Симбирцев С.А., Беляков Н.А. Микроэмболии легких. Л.: Медицина, 1986, 216 с.
14. Владыка А.С., Левицкий Э.Р., Поддубная Л.П. Средние молекулы и проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии. Анест. и реаниматол., 1987, № 2, с. 37—42.
15. Navarro J., Tauraine J.L. Carre C. Immunodepressive effect of middle molecule. Cel. Immunol., 1977, v. 31, p. 349—354.
16. Ellenhorn M.S. Ellenhorn's Medical Toxicology. Williams & Wilkins, 1997, 2045 p.
17. Seyffart G. POISON INDEX: The Treatment of Acute Intoxication. Pabst Sci. Publ., 1997, 468 p.
18. Гольдин М. М., Лужников Е. А., Гольдфарб Ю.С. и др. Электрохимически управляемая гемосорбционная детоксикация. Анест. и реаниматол., 1998, № 6, с. 12—15.
19. Струков М.А. Кислородтранспортные системы при различных методах реанимации больных с тяжелым экзотоксическим шоком. Токсикол. вестн, 1999, № 2, с. 11—16.
20. Леженина Н.Ф., Родионов В.Н. Метод клинической токсиметрии в оценке эффективности лечения токсической энцефалопатии в соматогенной фазе острых отравлений. В кн.: Теоретические и клинические проблемы современной реаниматологии. М., 1999, с. 88.
21. Гольдфарб Ю.С., Лужников Е.А., Степанов А.К. и др. Эффективность гемосорбента «ТЭТРА» при острых отравлениях. В кн.: Актуальные проблемы очищения крови, нефрологии, гемафереза. Матер. Первого объединенного конгресса (Москва, 29—31 мая 2002 г.). М.: Изд. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002, с. 200.
22. Комов В.В., Логачева Ю.С., Степанов А.К. и др. Первый опыт применения отечественных покрытых сорбентов «ТЭТРА». Там же, с. 212.
23. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Актуальные проблемы диагностики и лечения острых отравлений. Тер. арх., 1996, № 10, с. 74—80.
24. Гольдфарб Ю.С., Лужников Е.А., Ястребова Е.В. и др. Детоксикационные эффекты физико-химической гемотерапии при острых экзогенных отравлениях. Анест. и реаниматол., 1998, № 6, с. 7—11.
25. Самойлова К.А., Оболенская К.Д., Фрейдлин И.С. и др. Изменения поверхности и активация циркулирующих лейкоцитов при аутоотрансфузиях УФ-облученной крови. Вестн. хир. им. И.И. Грекова, 1990, т. 144, № 6, с. 99—104.
26. Самойлова К.А., Дуткевич И.Г., Оболенская К.Д. и др. О пусковых механизмах лечебного действия аутокрови, фотомодифицированной видимым светом (лазерным и дневным) у хирургических больных. Там же, 1991, т. 146, т. 2, с. 87—92.
27. Бецкий О.В., Голант М.Б., Девятков Н.Д. Миллиметровые волны в биологии. М.: Знание, 1988, 63 с.
28. Маткевич В.А., Лужников Е.А. и др. Способ детоксикации организма. Патент № 2056795 на изобр. по заявке № 4951435. Приор. от 27.06.91 г. Оп. БИ, 1996, № 9, с. 154.