

ДЕТОКСИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ ТОКСИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

Е. А. Лужников, Ю. С. Гольдфарб

НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, научное отделение лечения острых отравлений, Москва

Detoxification Therapy in Critical States of Toxic Etiology

Ye. A. Luzhnikov, Yu. S. Goldfarb

N. A. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care,
Research Department of Acute Intoxication Management, Moscow

Цель исследования: улучшение результатов детоксикационной терапии острых экзогенных отравлений. **Материалы и методы:** более 20 тысяч больных с отравлениями психофармакологическими средствами, фосфорорганическими соединениями, хлорированными углеводородами и другими ядами, при лечении которых использовались методы усиления естественной детоксикации, а также методы искусственной детоксикации и антидотная терапия. **Результаты:** комплексная детоксикация должна включать эфферентные методы — гемосорбцию, гемо- и перитонеальный диализ и кишечный лаваж, а также физиогемотерапию (магнитную, лазерную, ультрафиолетовую) и химиогемотерапию гипохлоритом натрия и состоять из 2 основных этапов: снижения за короткий срок (1–2 ч) уровня яда в крови до безопасного для жизни (ниже смертельного или критического), способствующего устранению грубых нарушений показателей гомеостаза, в чем основная роль принадлежит эфферентным методам и применению химиогемотерапии, и завершения детоксикационного процесса (за 1–2 суток), что преимущественно связано с эффектом физиогемотерапии как мощного стимулятора естественной детоксикации и достигается уже за счет дальнейшей стабилизации гомеостатических нарушений. В соматогенной стадии детоксикация продолжается за счет программного использования методов физико-химической гемотерапии и лекарственных средств. **Заключение:** внедрение в практику указанного принципа комплексной детоксикации, выполняемого по определенному алгоритму, способствует возрастанию темпа очищения крови и мочи от экзо- и эндогенных токсикантов в 1,4–12 раз и значительному (более чем 2-кратному) снижению летальности, достигнутому в реанимационном отделении Московского городского центра лечения острых отравлений. **Ключевые слова:** острые отравления, комплексная детоксикация, эфферентные методы, физиогемотерапия, химиогемотерапия.

Objective: to improve the results of detoxification therapy for acute exogenous intoxications. **Materials and methods.** More than 20 thousand patients with intoxication caused by psychopharmacological agents, organic phosphorus compounds, chlorinated hydrocarbons, and other poisons, in whose treatment enhanced natural detoxification methods, as well as artificial detoxification methods and antidote therapy were used, were examined. **Results.** Complex detoxification should include efferent methods (hemosorption, hemo- and peritoneal dialysis and intestinal lavage, as well as physiohemotherapy (magnetic, laser, and ultraviolet) and chemohemotherapy with sodium hypochlorite) and should be composed of 2 basic stages: 1) to reduce for a short space of time (1–2 h) the blood poison level to the life-safe one (below the lethal or critical one) that promotes elimination of severe hemostatic disorders, wherein the leading role is played by efferent methods and chemohemotherapy and 2) to terminate a detoxifying process within 1–2 days, which is predominantly associated with the effect of physiohemotherapy as a potent stimulant of natural detoxification and which is achieved just via further stabilization of homeostatic disorders. In the somatogenic stage, detoxification is continued through the program use of physiochemical hemotherapeutic methods and drugs. **Conclusion.** Introduction of the above principle of complex detoxification performed by a certain algorithm contributes to the higher rate of freeing the blood and urine from exo- and endogenous toxicants by 1.4–12 times and to the significant (more than 2-fold) mortality reduction achieved in an intensive care unit, Moscow City Center of Acute Intoxication Management. **Key words:** acute intoxications, complex detoxification, efferent methods, physiohemotherapy, chemohemotherapy.

Современный подход к лечению острых отравлений химическими веществами связан с проведением соответствующих мероприятий, направленных на экстренную детоксикацию организма (обезвреживание экзо- и эндогенных токсичных веществ) при различной тяжести отравлений, а также на ее осуществление на всех этапах заболевания.

Детоксикация как один из важнейших механизмов химической резистентности — это комплекс биохимических и биофизических реакций, направленных на сохранение химического гомео-

стаза, который обеспечивается кооперативной функцией нескольких систем естественной детоксикации, включающих иммунную систему крови (белки и форменные элементы), детоксикационную систему печени (микросомальную — с участием ферментов Р-450 и немикросомальную — в составе специфических ферментов для биотрансформации гидрофобных и гидрофильных веществ) и систему экскреторных органов — желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), почки, легкие, кожа [1–3] (рис. 1).

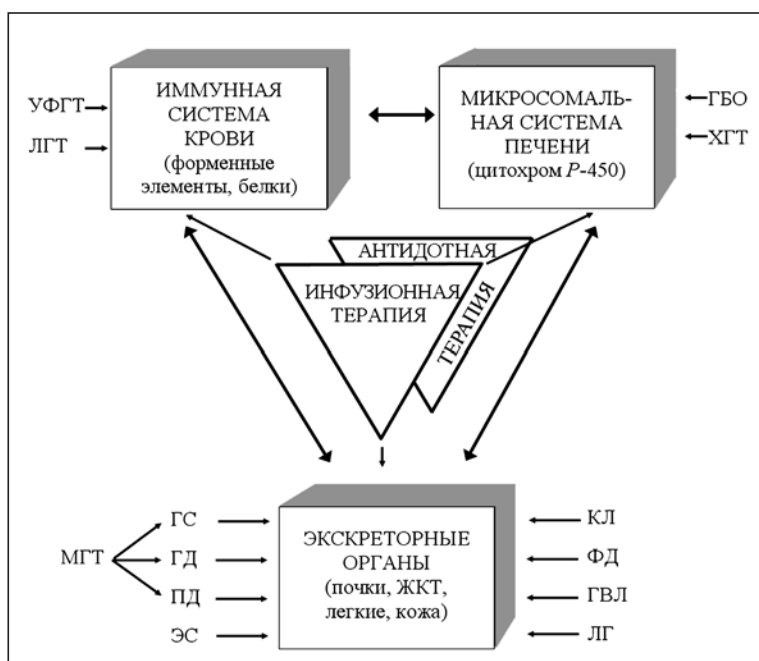


Рис. 1. Общие принципы детоксикационной терапии при острых отравлениях.

Здесь и на рис. 2: 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 гипотермия; УФГТ — ультрафиолетовая гемотерапия.

Методы искусственной детоксикации: ГС — гемосорбция; ПД — перитонеальный диализ; ГД — гемодиализ; ЭС — энтеросорбция.

Детоксикационная терапия соответственно представлена 3 группами мероприятий, которые насчитывают более 20 действующих технологий, направленных на стимуляцию естественных процессов очищения различных секторов организма, использование искусственной детоксикации («эфферентная терапия» по Ю. М. Лопухину), а также на обезвреживание ядов с помощью антидотов [4–6].

При легких и, частично, среднетяжелых отравлениях достаточным оказывается использования мероприятий по усилению процессов естественной детоксикации и антидотной терапии, тогда как лечение тяжелых форм острых экзогенных отравлений требует создания дополнительных каналов детоксикации для разгрузки естественных систем во избежание их необратимого повреждения и для существенного увеличения тотального клиренса токсикантов, что достигается путем исполь-

зования в комплексной терапии методов искусственной детоксикации. В клинической картине тяжелых отравлений наблюдаются все основные патологические синдромы, а связь между их динамикой, исходным уровнем яда в крови и эффективностью детоксикации организма проявляется наиболее отчетливо, и поэтому тактика детоксикационной терапии при их развитии разрабатывается в практике наиболее интенсивно.

Выбор методов детоксикации в конкретных случаях требует учета ряда факторов, среди которых наиболее объективным является количественное определение уровня токсиканта в крови [7] (табл. 1) — при его пороговом значении достаточно использования методов усиления естественной детоксикации, в то время как наличие в крови его критических и смертельных концентраций требует использования детоксикационных технологий в полном объеме. Оцениваются также физико-химические свойства токсикантов и путь их поступления в организм, выраженность клинических

признаков отравления; учитывается преморбидное состояние больных (предшествующие заболевания, возраст и др.). Как видно, для оптимизации детоксикационных мероприятий возможности химико-токсикологического исследования имеют определяющее значение.

За последние годы при неотложных состояниях среди основных реанимационных синдромов большое внимание уделяется формированию эндотоксикоза (ЭТ), расцениваемому в качестве одной из основных причин возникновения органной и полиорганной недостаточности и задержки реабилитации больных [9–11]. Это позволяет рассматривать ЭТ как эквивалент существующему понятию постреанимационной болезни. При острых отравлениях химической природы, помимо общеизвестных проявлений органной недостаточности в виде острой почечной или печеночно-почечной недостаточности

Таблица 1

Уровни токсикантов в крови, определяющие показания к различным методам лечения

Токсичное вещество	Уровень токсичного вещества в крови (мкг/мл):		
	пороговый	критический	смертельный
Азалептин [8]	0,12±0,06	1,01±0,2	3,5±1,5
Финлепсин [8]	10,9±3,1	25,1±5,9	53,1±6,3
Фенобарбитал	21,0-49,0	50,0-102,0	>102,0
Карбофос	0,01-0,17	0,2-1,5	> 1,55
Хлорофос	0,02-0,8	0,9-9,0	> 12,0
Свободный гемоглобин	до 5 (2,9±1,6)	5-10 (9,5±2,4)	> 10 (17,9±7,9)

[12, 13], ЭТ в ранние сроки, по своим временным рамкам совпадающим с токсикогенной стадией, обнаруживается преимущественно с помощью лабораторных данных, к наиболее характерным из которых относится повышенный уровень в крови «средних молекул» (СМ), ассоциирующийся с нарушениями параметров гомеостаза (гемореологических, иммунных и др.) [14, 11, 15]. На фоне ЭТ возникают или прогрессируют также осложнения соматогенной стадии — токсикогипоксическая энцефалопатия (ТГЭ), пневмонии и др. [16, 17]. Представляет поэтому интерес дальнейшее изучение патогенеза ЭТ и методов экстренной коррекции его проявлений.

Наш опыт лечения более 20 тысяч больных с отравлениями психофармакологическими средствами, фосфорорганическими соединениями, хлорированными углеводородами и другими токсичными веществами показал, что среди наиболее эффективных мероприятий по усилению естественной детоксикации, очищение ЖКТ с помощью зондового промывания желудка является самым популярным и практически не имеет противопоказаний, однако его эффект реализуется лишь в относительно небольшом объеме полости желудка, а наиболее действенно промывание только в самые ранние сроки — на догоспитальном этапе в сочетании с энтеросорбцией.

За последние годы обнаружилась высокая эффективность зондового кишечного лаважа (КЛ) с помощью гастродуоденоскопии, что при пероральном поступлении токсичных веществ в организм позволяет полноценно очистить ЖКТ на всем его протяжении, за счет этого предотвратить повторное поступление ядов в кровь и добиться снижения их концентрации в крови, а также восстановления моторной функции кишечника [18, 19].

Метод форсированного диуреза, предложенный более полувека назад, до сих пор широко применяется для очищения крови при острых отравлениях гидрофильными ядами, однако использование данной процедуры неэффективно при выраженных гемодинамических нарушениях и у больных с несостоятельностью мочевыделительной функции почек, имеющей место на фоне соответствующих преморбидных или возрастных изменений.

Определенное значение для детоксикации организма от ядов, интенсивно выделяющихся через легкие, может иметь лечебная гипервентиляция, осуществляемая с помощью ингаляции карбогена или аппарата искусственной вентиляции легких, и позволяющая повысить минутный объем дыхания в 1,5–2 раза. Однако эффективность лечебной гипервентиляции доказана лишь для ограниченного числа токсичных веществ (сероуглерод, хлорированные углеводороды — ХУВ, угарный газ), а длительное ее проведение

сопровождается риском развития нарушений газового состава и кислотно-основного состояния крови [20].

Биотрансформация токсичных веществ является одним из важнейших путей детоксикации организма, причем ее регулирование может осуществляться с помощью повышения (индукции) активности ферментов, преформированных главным образом в микросомах печени, и ответственных за биотрансформацию токсичных соединений, либо за счет ее снижения (ингибиции). В первом случае это целесообразно в отношении ядов, ближайшие метаболиты которых менее токсичны, чем нативное вещество (барбитураты, бенздиазепины, фенотиазины и др.), а во втором — при отравлениях соединениями, биотрансформация которых протекает по типу упомянутого выше летального синтеза (например, дихлорэтан, метанол, этиленгликоль, бледная поганка.). Основным недостатком такого подхода является то, что действие лечебных препаратов (зиксорин, циметидин, левомецитин) развивается лишь на 3–4-е сутки, когда токсикогенная стадия большинства отравлений уже на исходе или закончилась вовсе, что создает трудности для оценки их клинической эффективности и ограничивает их применение.

Следует также отметить, что в отношении стимуляции ферментной активности высокую эффективность обнаруживают методы физиогемотерапии (ФГТ), прежде всего ультрафиолетовая (УФГТ) и лазерная (ЛГТ) гемотерапия, обладающие высокой биологической активностью и свободные от упомянутых выше недостатков медикаментозного лечения. Специфическим свойством ЛГТ является возможность активировать внутри- и внеклеточные антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, церулоплазмин), что способствует сохранению структуры и функции клеточных мембран, и, в свою очередь, поддержанию приемлемого уровня естественных процессов в организме, включая детоксикационные [21].

В механизме лечебного эффекта гипертермии, с точки зрения клинической токсикологии, привлекает внимание интенсификация обмена между кровью и межклеточной и внутриклеточной средой, что может способствовать более активному выведению токсичных веществ из тканей, где некоторые из них депонируются, и облегчить тем самым их удаление из организма. Искусственное охлаждение тела (лечебная гипотермия) для снижения интенсивности метаболических процессов и повышения устойчивости к гипоксии более широко применяется при токсическом отеке головного мозга, вызванном наркотическими ядами, но с точки зрения возможности детоксикации организма искусственная гипотермия, так же как и гипертермия, изучена мало, хотя

ее использование может оказаться перспективным в антигипоксических целях при тяжелом экзотоксическом шоке и для замедления летального синтеза при отравлениях, например, метанолом, этиленгликолем и ХУВ [22, 23].

Метод гипербарической оксигенации (ГБО) достаточно широко используется нами и направлен на усиление биотрансформации и устранение последствий воздействия на организм токсиантов, детоксикация которых происходит при непосредственном участии кислорода без образования более токсичных метаболитов (отравления ядами, денатурирующими гемоглобин — оксидом углерода или угарным газом, метгемоглобинообразующими веществами, а также опиатами и психофармакологическими препаратами). Кроме того, ГБО применяется в качестве патогенетического лечения гипоксических состояний, часто наблюдающихся в токсикологической практике и проявляющихся в виде токсикогипоксической энцефалопатии (ТГЭ) [17].

За последние годы мы получили убедительные доказательства, касающиеся возможности ускорения детоксикационного процесса путем химиогемотерапии (ХГТ) — непрямого электрохимического окисления крови с помощью гипохлорита натрия (ГХН). Установлена способность ГХН ускорять окислительную биотрансформацию экзогенных токсикантов до водорастворимых метаболитов с резким увеличением их выведения с мочой. При этом в случаях образования метаболитов более токсичных, чем нативное вещество, интенсификация ХГТ путем увеличения объема инфузии ГХН позволяет предотвратить их нежелательное действие на организм. Саногенетический механизм ХГТ, связанный с ее системным, по сути антидотным, действием на уровне рецепторов токсичности, способствующим освобождению токсикантов из связи с ними, является примером «клеточной терапии», а в целом, благодаря использованию ХГТ в детоксикационной терапии, роль усиления естественной детоксикации как одного из способов ее осуществления заметно возрастает.

Еще одним способом стимуляции процессов естественной детоксикации является воздействие на параметры иммунной системы. В этих случаях очевидным преимуществом обладает использование методов ФГТ, в первую очередь УФГТ, что позволяет за короткий срок (30 мин — 1 ч) достичь значительных положительных изменений в состоянии клеточного звена и отвечает временным принципам проведения детоксикационной терапии в токсикогенной стадии отравлений. Напротив, попытки фармакотерапии в таких случаях (тактивин, миелопид) в наибольшей степени обнаруживают один из ее существенных недостатков, заключающийся в

относительно медленном формировании ее лечебного эффекта.

Среди методов искусственной детоксикации в настоящее время для лечения острых отравлений наиболее широко применяется гемосорбция (ГС). Одним из основных преимуществ ГС при использовании неселективных сорбентов является ее высокая эффективность в отношении очищения крови от широкого спектра токсичных веществ экзо- и эндогенного происхождения, которые из-за 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. При лечении тяжелых отравлений это преимущество ГС, как правило, является решающим.

Кроме того, техническая простота ГС явилась основой для ее применения на догоспитальном этапе при отравлениях наиболее токсичными ядами — ХУВ, фосфорорганическими соединениями (ФОС), препаратами кардиотоксического действия и в случаях отравлений неидентифицированными ядами или несколькими токсичными веществами. ГС сопровождается высоким (до 50–300 мл/мин) клиренсом психотропных лекарственных препаратов, ФОС и многих других веществ. Результатом использования ГС является выраженное снижение летальности при различных видах отравлений (на 7–30%).

В механизме лечебного действия ГС помимо этиоспецифического компонента, связанного с ускоренным удалением этиологических факторов, присутствуют также патоспецифический, наиболее отчетливо обнаруживающий себя при элиминации патогенетически значимых факторов эндотоксикоза — средних молекул (СМ). Динамика содержания в крови СМ очень важна для характеристики эндотоксемии, так как высокий уровень СМ в крови вызывает повреждение биологических мембран, ткани легких, иммунодепрессию, гемореологические нарушения и другие отрицательные эффекты [24–26]. Для ГС присущ также неспецифический эффект, проявляющийся в отношении показателей гомеостаза, прежде всего гемореологических. Это обуславливает высокую клиническую эффективность ГС, которой, несмотря на то, что в процессе операции непосредственно из крови удаляется только от 3 до 25% общего количества всосавшегося яда, соответствует значительное ускорение общего темпа детоксикации организма, что выражается резким сокращением периода полупребывания ядов в крови ($T_{1/2}$) в 3–10 раз — соответственно возрастанию константы элиминации, характеризующей темп выведения токсичных веществ из организма (табл. 2).

Таблица 2

Влияние гемосорбции на некоторые токсикометрические параметры при острых отравлениях

Наименование яда и методы детоксикации	Концентрация яда в крови, мкг/мл	K_e	$T_{1/2}$, ч
Фенобарбитал			
а	27,6	—0,006	116
б	74,1	—0,04	17,2
Карбофос			
а	0,40	—0,015	46,0
б	0,99	—0,032	206
Хлорофос			
а	0,36	—0,01	69,3
б	2,72	—0,1	6,9
Дихлорэтан			
а	41,0	—0,03	23,1
б	142	—0,15	4,6

Примечание. а — на фоне консервативной терапии; б — на фоне ГС. $T_{1/2}$ — период полупребывания токсичного вещества в крови; K_e — константа элиминации.

Однако ГС имеет и определенные недостатки. Она может оказать отрицательное влияние на состояние иммунитета, особенно при начале операции на фоне его выраженных исходных нарушений (обычно более чем на 50%), что может повлечь за собой дальнейшее снижение непосредственно после операции содержания *T*-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов (*A*, *M*, *G*) и привести вследствие этого к уменьшению резистентности организма к инфекции. Падает концентрация катехоламинов и кислорода в крови, что сопровождается снижением артериального давления и углублением гипоксии. Это вынуждает сокращать время операции и объем перфузируемой крови до 1–1,5 объема циркулирующей крови (ОЦК), что значительно ограничивает эффективность ГС при отравлении токсикантами с большим объемом распределения (>1 л/кг) [27, 28]. Указанные обстоятельства потребовали разработки конкретных путей преодоления этих недостатков. В частности, комбинирование ГС с методами ФГТ — магнитной гемотерапией (МГТ) и УФГТ помогает избежать иммунологических и гемодинамических осложнений. Электрохимическое модифицирование поверхности гемосорбентов до потенциалов 0,0–0,2 В относительно хлорсеребряного электрода сравнения увеличивает их адсорбционную способность и позволяет придать им свойства индифферентности относительно форменных элементов крови [29]. Включение в комплекс реанимационных мероприятий при экзотоксическом шоке вспомогательной веноартериальной перфузии (объемная скорость до 30 мл/кг/мин) обеспечивает раннюю стабилизацию основных параметров кислородтранспортных систем и позволяет провести эффективную детоксикацию методами ГС или диализа [30]. Эффективность ГС также существенно повышается при ее комбинировании с ГБО и МГТ [31]. Таким образом, к настоящему времени принципиально решены основные проблемы, препятствующие дальнейшему широкому использованию ГС для лечения тяжелых форм острых отравлений.

Другим эффективным методом искусственной детоксикации при острых отравлениях является гемодиализ (ГД). Наиболее интенсивному выведению с его помощью подвергаются низкомолекулярные водорастворимые яды. Благодаря незначительному отрицательному влиянию ГД на гемодинамические показатели и на форменные элементы крови сеансы ГД можно проводить длительное время (до 6–12 ч и более) с перфузией за сеанс больших объемов крови (до 70 л и более), что позволяет добиться выведения из организма значительного количества токсичных веществ с большим объемом распределения [27, 28].

Широкое применение ГД нашел при лечении острых отравлений барбитуратами, ХУВ, ФОС, суррогатами алкоголя и другими ядами. При этом клиренс барбитала составил 35 мл/мин, дихлорэтана — 40 мл/мин, ФОС — от 30 до 90 мл/мин, а метанола — 150 мл/мин. В ряде случаев, например, при отравлениях соединениями тяжелых металлов и мышьяка, метанолом и этиленгликолем ГД и в настоящее время является наиболее эффективным методом искусственной детоксикации организма.

Дальнейшее совершенствование оборудования для ГД, в частности появление капиллярных диализаторов, позволило ему успешно конкурировать с более современными способами искусственной детоксикации. Кроме того, за последние годы широкое внедрение получили такие модификации ГД, как изолированная ультрафильтрация (УФ), гемофильтрация (ГФ) и гемодиалитрация (ГДФ) крови, дающие возможность более эффективно очищать кровь от среднмолекулярных токсикантов и пептидов и одновременно осуществлять быструю коррекцию водно-электролитного баланса. В последнем случае указанные преимущества фильтрационных методов позволяют отнести их к числу реанимационных мероприятий, например у больных с отравлениями суррогатами алкоголя, осложненными токсической гепато- и нефропатией [32].

Более простым методом искусственной детоксикации является перитонеальный диализ (ПД). Использование брюшины в качестве диализирующей мембраны, обладающей большой поверхностью (до 2 м²), делает возможным выведение в процессе ПД более крупных молекул, что значительно расширяет круг токсичных веществ, удаляемых из организма. Кроме того, наличие в бассейне брюшной полости большого количества жировой клетчатки создает условия для эффективного диализа жирорастворимых препаратов, быстро концентрирующихся в жировых депо (например, барбитуратов короткого действия, ХУВ), а анатомически обусловленное отведение крови из кишечника в портальную систему печени позволяет, благодаря ПД, предупреждать поражения печени при отравлениях гепатотоксическими препаратами. Важным моментом является возможность в процессе ПД управлять его интенсивностью, создавая условия («ловушки») для повышения диализируемости ядов 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 ПД не достигает высоких значений (в пределах 15,8—33,2 мл/мин), возможность его длительного проведения (в течение суток и более) обеспечивает довольно эффективную детоксикацию. Следует к тому же учесть, что низкие цифры артериального давления, лимитирующие использование экстракорпоральных методов детоксикации, для проведения ПД противопоказанием не являются [32].

Наряду с проблемой детоксикации крови чрезвычайно важным является необходимость удаления яда из кишечника, что предотвращает его всасывание в кровь и поддержание в крови его токсических концентраций. Это, как было упомянуто выше, решается с помощью КЛ, эффективность которого существенно повышается при его комбинировании с энтеросорбцией, позволяя существенно сократить длительность токсикогенной стадии и тем самым улучшить результаты лечения, особенно при отравлениях такими высокотоксичными психотропными препаратами, как лепонекс и амитриптилин. Ценным преимуществом КЛ, как и ПД, является возможность его выполнения при тяжелых гемодинамических нарушениях (экзотоксический шок) [32].

Широко используемые в реанимационной практике аферетические методы детоксикационной терапии (гемаферез, плазмаферез и лимфаферез) значительно уступают по скорости очищения организма от ядов сорбционно-диализным методам и реально применяются только в соматогенной стадии отравлений для лечения эндотоксикоза.

Таким образом, каждый из рассматриваемых методов искусственной детоксикации обладает определенными преимуществами и недостатками,

поэтому в целях повышения общего эффекта детоксикации используется их сочетание. При этом считается, что сочетание ГС с ГД наиболее целесообразно в случаях отсутствия резких различий в клиренсах яда, достигаемых этими методами. Роль ГД и его модификаций (ГФ, ГДФ) существенно возрастает в случаях, требующих одновременной коррекции водно-электролитного баланса, а также при большом объеме распределения токсикантов. При отравлениях жирорастворимыми ядами (ХУВ, барбитураты короткого действия) требуется сочетанное применение ГС и ПД, а при длительном всасывании яда в желудочно-кишечном тракте — и с КЛ.

Учитывая тяжелые нарушения гомеостаза, имеющиеся при поступлении больных с различными отравлениями, которые не поддаются коррекции с помощью инфузионной терапии и методов искусственной детоксикации, или связанные с их использованием (нарушения иммунного статуса и гемодинамики), мы применяем для их коррекции ФГТ в составе МГТ, УФГТ и ЛГТ.

УФГТ проводится серийным аппаратом МД-73М «Изоolda», позволяющим осуществлять облечение крови (до 3–6 л) как в общем экстракорпоральном контуре, одновременно с ГС или ГД, так и изолированно, вне детоксикационных мероприятий с 2-кратным облечением 180–260 мл крови. По нашим данным, общая энергия облечения в первом случае не должна превышать 200 Дж, а во втором — 150 Дж. МГТ 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 МГТ от 30 до 60 мин, частота импульсного магнитного поля от 10 до 100 Гц). Расходуемая энергия магнитного поля при этом колебалась в пределах 1,5–26,3 Дж.

На фоне МГТ у больных достигалось существенное снижение агрегации эритроцитов и тромбоцитов (в среднем на 18–59%). Вязкость крови, плазмы и гематокрит уменьшались на 6,1–11%.

Комбинирование ГС и УФГТ в наибольшей степени влияло на иммунологические показатели, особенно клеточного звена. При этом сразу после операции отмечали некоторое повышение в крови относительного содержания *T*- и *B*-лимфоцитов и заметный рост абсолютного числа *T*-клеток (более чем на 66%) за счет увеличения популяции лимфоцитов. Снижения уровня иммуноглобулинов после ГС и УФГТ не было [33].

Данные, полученные относительно механизма лечебного действия ЛГТ, свидетельствуют о том, что данный метод сочетает в себе эффекты МГТ и УФГТ, направленные на коррекцию реологических и иммунологических свойств крови. Кроме того, ЛГТ корректирует состояние перекисного

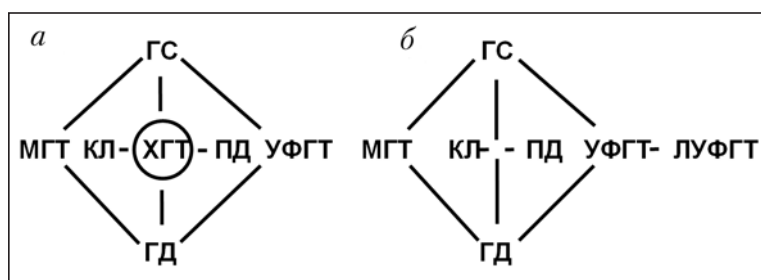


Рис. 2. Схемы комплексной детоксикации при тяжелых отравлениях

окисления липидов и антиоксидантной системы крови. ЛГТ проводили гелий-неоновым лазером «Изоolda-ЭЛОК» в течение 60 мин (энергия облучения 12 Дж).

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

В целом принципиальным итогом изучения возможностей ФГТ явилась оптимизация режимов методов, входящих в ее состав, что дало наиболее наглядное представление о перспективности подхода, обозначенного нами как клиническая дозиметрия. Кроме того, сравнительная оценка результатов применения методов ФГТ в различных клинических ситуациях позволила определить их место и объем использования в общей системе детоксикационных мероприятий и тем самым способствовала разработке наиболее эффективных детоксикационных технологий.

Учитывая особенности биотрансформации многих гидрофобных токсикантов (в частности, лекарств) путем микросомального окисления, используется возможность ускорения этого процесса с помощью упомянутого выше непрямого электрохимического воздействия при внутривенном введении 0,06% раствора ГХН, как правило, в объеме 400 мл, с последующим проведением форсированного диуреза [33]. Кроме того, при этом возрастает мочевого клиренс СМ. Нами также установлено, что на фоне инфузий ГХН наблюдается повышение сорбционной способности неселективных угольных сорбентов по отношению к экзо- и эндогенным токсикантам, по-видимому, связанное с увеличением их гидрофильности.

Комбинированное применение ФГТ и ГХН с методами искусственной детоксикации (ГС, ГД, ПД, КЛ и пр.) вызывает существенное возрастание темпа выведения различных лекарственных средств и СМ из крови и с мочой (в 1,2–12 раз). Вероятно, в первую очередь, следует учитывать, что все методы ФГТ так или иначе стимулируют механизмы естествен-

ной детоксикации организма, в частности, ферментативную функцию гепатоцитов и нейтрофилов, почечный клиренс и др., что определяет их самостоятельное детоксикационное значение и возможность применения ЛГТ или ЛУФГТ с этой целью при среднетяжелых отравлениях. Это также может происходить вследствие очищения клеточных мембран под действием достаточно высокой энергии УФГТ и ЛГТ [34, 35], т. е. при непосредственном воздействии на кровь возможно достижение результатов, получаемых с помощью цитафереза [6].

В свете указанных выше данных к настоящему времени сложился принцип комплексной детоксикации при острых отравлениях по алгоритмам, обеспечивающим саногенетические эффекты при минимальной интенсивности применяемых воздействий. При тяжелых отравлениях оптимизированная нами детоксикационная технология предусматривает два примерно равноценных варианта ее применения (рис. 2). По первому варианту базовый детоксикационный комплекс в составе МГТ, служащей для улучшения гемореологических показателей и профилактики нарушений гемодинамики, наиболее эффективных методов эфферентной детоксикации (сорбционно-диализных, КЛ) и УФГТ, направленной на коррекцию иммунного статуса, усиливается непрямым электрохимическим окислением экзо- и эндотоксикантов путем инфузий ГХН (рис. 2, а), а по второму он расширяется благодаря увеличению объема ФГТ за счет отсроченной на 6–12 ч ЛГТ или гораздо более эффективной ЛУФГТ (рис. 2, б). С помощью второго варианта достигается наиболее перспективная двухэтапная организация детоксикационных мероприятий: уменьшение за короткий срок (1–2 ч) уровня яда в крови до безопасного для жизни, в чем основная роль принадлежит эфферентным методам, и завершение детоксикационного процесса (в течение 1–2 суток), что преимущественно связано с использованием ФГТ как мощного стимулятора естественной детоксикации; одновременно наиболее надежно предупреждается развитие инфекционных осложнений.

При среднетяжелых отравлениях эффективная детоксикация, достигаемая с помощью ЛГТ или ЛУФГТ, позволяет рекомендовать их как самостоятельные методы ФГТ, дополняющие другие

варианты усиления естественной детоксикации и энтеросорбцию. Как видно, указанный комплексный подход к детоксикации обеспечивает активное воздействие на все стороны этого процесса.

Вместе с тем, при соблюдении общих принципов детоксикации, изложенных выше, особенности некоторых патологических состояний требуют внесения определенных изменений в последовательность и содержание детоксикационных мероприятий. Это связано с указанными выше особенностями токсических эффектов ядов, влияющих на выбор и сочетание методов сорбционно-диализной терапии, а, учитывая особую опасность отравлений некоторыми психотропными средствами, такими, как, например, лепонекс и амитриптилин, лучший лечебный эффект при их лечении достигается за счет первоочередной ликвидации кишечного депо этих ядов с помощью КЛ, который показан еще до начала ГС.

Модификации детоксикационной технологии может потребовать и опасность резкого повышения токсичности (токсификации) ядов в процессе воздействия на них лечебных методов, обладающих высоким окислительным потенциалом (окисление крови с помощью ГХН, ее облучение УФ-лучами, ГБО). Например, для ускорения биотрансформации более токсичных метаболитов амитриптилина (нортриптилин и др.) целесообразно использование объемов ГХН (800 мл 0,06% раствора), в 2 раза превышающих стандартные. Также в токсикогенной стадии отравлений ФОС, метанолом и этиленгликолем химиогемотерапия и ГБО не используются, а УФГТ проводится только в условиях эффективного очищения крови от яда, что достигается облучением крови на выходе из детоксикатора (сорбционная колонка, диализатор). Вместе с тем, комбинация ГС с УФГТ в определенном режиме (облучение крови на входе в детоксикатор с мощностью излучения $5,2-5,5 \cdot 10^{-2}$ Вт) сопровождается почти двукратным приростом клиренса барбитуратов. Благодаря предварительной МГТ клиренс барбитуратов также удваивается при проведении ГС одновременно с инфузиями ГХН.

Важнейшей стороной оптимизации лечебного процесса при острых отравлениях является успешная коррекция изменений лабораторных данных, характерных для ЭТ, которые обнаруживаются уже в первые часы после приема яда. В рамках общего алгоритма детоксикации добиться очищения организма от избыточного содержания в нем СМ можно, используя специальные режимы МГТ (воздействие на кровь импульсным магнитным полем на протяжении 1 ч), а также за счет проведения (вслед за МГТ) ГС в комбинации с инфузиями ГХН. Клиренс СМ при этом возрастает, соответственно, в 2 раза и 1,4 раза, очевидно, за счет конформационных

изменений СМ, которые могут возникнуть под влиянием магнитного поля [36], и повышения в связи с этим их сорбируемости. Кроме того, снижение уровня в крови СМ (на 12–60%) наблюдается непосредственно после изолированных инфузий ГХН и использования ЛУФГТ, что может быть вызвано непосредственной деструкцией этих токсиантов.

Как видно, при модификации базового алгоритма детоксикации состав эфферентных компонентов нередко ограничивается, тогда как в отношении методов физико-химической гемотерапии, как правило, ведется поиск в направлении усиления детоксикационного процесса путем варьирования их параметров, а также их комбинирования и сочетания. Это преимущественно связано с отличительной особенностью ФГТ 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 ГС ограничивается 1,5 ОЦК, энергия излучения УФГТ — 70 Дж, ЛГТ — 12 Дж, МГТ — 13,6 Дж за сеанс, а объем инфузий 0,06% раствора ГХН — в пределах 400 мл. Это практически исключает осложнения, связанные с использованием упомянутых выше методов.

Внедрение в практику указанного принципа комплексной детоксикации привело к снижению летальности в реанимационном отделении Московского городского центра лечения острых отравлений с 14,5% в 1979 г. до 12,1% в 1983 г. (переход к сочетанному использованию эфферентных методов) и ее почти 2-кратному снижению по отношению к предыдущему этапу до — 6,6% в 2001 г. и 5,9% в 2004 г., в чем решающую роль сыграло комбинирование эфферентных методов с физико-химической гемотерапией. В то же время за более короткий период оптимизации указанных технологий с учетом выработанного концептуального подхода (1995–2001 гг.) летальность при самых частых отравлениях психофармакологическими средствами также снизилась более чем в 2 раза — с 10,4 до 4,9 %, обеспечивая основное влияние на общие результаты лечения.

Важным разделом комплексной детоксикации является специфическая (антидотная) фармакотерапия. Однако она применяется при очень ограниченном числе видов острых отравлений (около 20 препаратов), большинство антидотов не оказывают прямого (токсикотропного) действия, что не исключает необходимости использования методов усиления естественной детоксикации и искусственной детоксикации организма [20].

Что же касается фармакотерапии в целом, то ее проведению в токсикогенной стадии присущи серьезные недостатки. Прежде всего — это снижение эффективности фармакотерапии вследствие ускоренного выведения лекарств в процессе детоксикации. Кроме того, фармпрепараты, в том числе и кровезаменители, способны отрицательно влиять на эффективность гемосорбционного процесса. Наконец, в условиях экстренной детоксикации, когда, по крайней мере, в течение 1–2 ч необходимо достичь отчетливого детоксикационного эффекта наряду с коррекцией наиболее грубых изменений показателей гомеостаза, упомянутые большие сроки реализации лечебного действия многих лекарственных препаратов, в том числе иммунологически и реологически активных, достигающие 1–2 и более суток, являются неприемлемыми. Поэтому объем фармакотерапии в период интенсивных детоксикационных мероприятий ограничивается безусловно необходимым минимумом (антидотная, антибиотикотерапия и т. п.), а дозы лекарственных средств при этом, как правило, значительно увеличиваются.

В соматогенной же стадии, после удаления яда из организма, возможности фармакотерапии значительно расширяются и направлены, главным образом, на профилактику и терапию инфекционных осложнений. Примером служит 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 перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови. Это сопровождалось существенным снижением частоты и тяжести воспалительных процессов в легких. Необходимость более действенной коррекции ЭТ, впрочем, и в этом случае, делает

целесообразным комбинирование медикаментозного воздействия с физико-химической гемотерапией.

Следует также отметить, что обязательным условием эффективности любого вида детоксикации является своевременное проведение посиндромной реаниматологической коррекции жизненно важных функций организма — токсического шока и острой дыхательной недостаточности.

Заключение

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что поиски новых путей повышения интенсивности экстренной детоксикации при критических состояниях токсической этиологии могут быть продолжены в следующих направлениях:

- стимуляция естественных процессов очищения организма, в частности КЛ и диализ с помощью специальных препаратов, повышающих проницаемость кишечной стенки [37];
- дальнейшее усовершенствование комплексной детоксикации в составе сорбционных, диализно-фильтрационных, аферетических и физиогемотерапевтических методов [32];
- разработка новых специфических (антидотных) средств фармакотерапии, снижающих токсичность химических препаратов, особенно лекарственных;
- совершенствование гемосорбентов, диализных мембран, гемофильтров и других материалов, используемых в детоксикационной технике;
- развитие лабораторной базы химико-токсикологического анализа.

В клинко-диагностическом плане перспективно изучение особенностей оказания реанимационного пособия и выполнения детоксикационных мероприятий при новых видах острых отравлений.

Литература

1. Берхин Е. Б. Роль почек в защите организма от ксенобиотиков. Фармакология и токсикология 1986; 2: 104–105.
2. Голиков С. Н., Саноцкий И. В., Тиунов Л. А. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина; 1986.
3. Лопаткин Н. А., Лопухин Ю. М. Эфферентные методы в медицине. М.: Медицина; 1989.
4. Лужников Е. А., Гольдфарб Ю. С., Мусселиус С. Г. Детоксикационная терапия: Руководство. СПб.: Изд. Лань; 2000.
5. Лужников Е. А. (ред.). Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов: Справочник. М.: Медицина; 2001.
6. Лужников Е. А., Гольдфарб Ю. С. Физиогемотерапия острых отравлений. М.: Медпрактика; 2002.
7. Дагаев В. Н., Лужников Е. А., Казачков В. И. Клиническая токсикометрия острых отравлений. Екатеринбург: Чаронд; 2001.
8. Ермохина Т. В., Ильяшенко К. К., Лужников Е. А. и др. Сравнительная оценка нарушений лабораторных показателей гомеостаза у больных при критических концентрациях в крови азалаптина и финлепсина. Токсикологич. вестн. 2004; 6: 26–30.
9. Уманский М. А., Пинчук Л. Б., Пинчук В. Г. Синдром эндогенной интоксикации. Киев: Наукова думка; 1979.
10. Малахова М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме. Эфферентная тер. 2000; 4: 3–14.
11. Лужников Е. А., Гольдфарб Ю. С., Марупов А. М. Особенности диагностики и лечения синдрома эндотоксикоза при острых отравлениях химической этиологии. Анестезиология и реаниматология. 2002; 2: 9–14.
12. Мусселиус С. Г., Шиманко И. И., Александрова И. В. и др. Профилактика и лечение острой печеночно-почечной недостаточности при острых отравлениях. В кн.: Актуальные вопросы диагностики и лечения острых эндотоксикозов. М.: НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского; 2000; 138. 28–30.
13. Шиманко И. И., Мусселиус С. Г. Острая печеночно-почечная недостаточность. М.: Медицина; 1993.
14. Лужников Е. А., Гольдфарб Ю. С., Медведжинова О. В. и др. К вопросу о развитии эндотоксикоза в токсикогенной стадии отравлений. В кн.: Детоксикационная терапия при травматической болезни и острых хирургических заболеваниях. Л.; 1989. 150–160.
15. Гольдфарб Ю. С., Лужников Е. А., Леженина Н. Ф. и др. Современные подходы к изучению патогенеза эндотоксикоза при острых экзогенных отравлениях. Анестезиология и реаниматология 2005; 6: 19–25.

16. Ильяшенко К. К., Лужников Е. А., Кутателадзе Н. В. и др. Особенности пневмонии при острых экзогенных отравлениях. Пульмонология 1997; 1: 27–30.
17. Епифанова Н. М., Лужников Е. А., Ишмухаметов А. И. и др. Динамика токсикогипоксической энцефалопатии под воздействием комплексного лечения с применением гипербарической оксигенации. Анестезиология и реаниматология 2002; 2:17–20.
18. 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. 81–82.
19. 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; 90. 102–107.
20. Лужников Е. А., Костомарова Л. Г. Острые отравления: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000.
21. Владимиров Ю. А. Три гипотезы о механизме действия лазерного облучения на организм человека. В кн.: Эфферентная медицина. М.; 1994. 51–66.
22. Жаврид Э. Л., Кратенков В. Е., Фрадкин С. З. Использование высокочастотных электромагнитных полей для создания общей управляемой гипертермии. Здравоохран. Белоруссии 1982; 12: 18–20.
23. Лужников Е. А., Аркатов В. А., Бабиичук Г. А. и др. Способ лечения экзотоксических ком: Авт. свид на изобр. № 1701327 от 24.12.86; БИ 30.12.91.
24. Симбирцев С. А., Беляков Н. А. Микроэмболии легких. Л.: Медицина; 1986.
25. Владыка А. С., Левицкий Э. Р., Поддубная Л. П. Средние молекулы и проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии. Анестезиология и реаниматология 1987; 2: 37–42.
26. Navarro J., Tauraine J. L., Carre C. Immunodepressive effect of middle molecule. Cel. Immunol. 1977; 31: 349–354.
27. Ellenhorn M. S. Ellenhorn's medical toxicology; Williams Wilkins; 1997.
28. Seyffart G. POISON INDEX: The treatment of acute intoxication. Pabst Sc. Publ.; 1997.
29. Гольдин М. М., Лужников Е. А., Гольдфарб Ю. С. и др. Электрохимически управляемая гемосорбционная детоксикация. Анестезиология и реаниматология 1998; 6: 12–15.
30. Струков М. А. Кислородтранспортные системы при различных методах реанимации больных с тяжелым экзотоксическим шоком. Токсикол. вестн. 1999; 2: 11–16.
31. Леженина Н. Ф., Родионов В. Н. Метод клинической токсикометрии в оценке эффективности лечения токсической энцефалопатии в соматогенной фазе острых отравлений. В кн.: Теоретические и клинические проблемы современной реаниматологии. М.; 1999. 88.
32. Лужников Е. А., Гольдфарб Ю. С. Актуальные проблемы диагностики и лечения острых отравлений. Терапевт. арх. 1996; 10: 74–80.
33. Гольдфарб Ю. С., Лужников Е. А., Ястребова Е. В. и др. Детоксикационные эффекты физико-химической гемотерапии при острых экзогенных отравлениях. Там же: 7–11.
34. Самойлова К. А., Оболенская К. Д., Фрейдлин И. С. и др. Изменения поверхности и активация циркулирующих лейкоцитов при аутоотрансфузиях УФ-облученной крови. Вестн. хирургич. им. И. И. Грекова 1990; 144 (6): 99–104.
35. 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; 146 (2): 87–92.
36. Бецкий О. В., Голант М. Б., Девятков Н. Д. Миллиметровые волны в биологии. М.: Знание; 1988.
37. Маткевич В. А., Лужников Е. А. и др. Способ детоксикации организма: Патент № 2056795 на изобр. по заявке № 4951435 от 27.06.91; БИ 1996; 9: 154.

Поступила 12.04.06