# Е.А.ЛУЖНИКОВ, Л.Г.КОСТОМАРОВА

**ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ**

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ



МОСКВА «МЕДИЦИНА» **1989**

ББК 54.1

Л82 УДК 615.9.036.11(035)

Рецензент

*Г.А. Софронов, профессор, начальник каф. токсикологии Воен­но-медицинской ордена Ленина академии им. С. М. Кирова*

**Лужников Е. А., Костомарова Л. Г.**

Л82

Острые отравления: Руководство для врачей.— М.: Медицина, 1989—432 с.: ил. ISBN 5—225—01553—0

В руководстве освещены организация медицинской помощи больным с острыми отравлениями, принципы дифференциаль­ной диагностики и лечения, врачебно-трудовая экспертиза пострадавших, профилактика. Особое внимание уделено кли­нике и лечению отравлений алкоголем и его суррогатами, лекарствами, кислотами, щелочами, ядовитыми газами, грибами, растительными и животными ядами и др.

Для токсикологов, терапевтов, хирургов.

4108040800-212

Л--------------------------- 111-89 **ББК** 54.1

039(01)-89

Практическое руководство

**Евгений Алексеевич Лужников, Людмила Григорьевна Костомарова**

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ *(Руководство для врачей)*

Зав. редакцией *Э. М. Попова.* Редактор *Б. А. Намаканов.*

Редактор издательства *О. П. Зубарева.*

Художественный редактор *Д. Б. Краснобаев.*

Оформление художника *А. Л. Чирика.*

Технический редактор 3. *А. Романова.*

Корректор *Л. В. Петрова.*

**ИБ 4979**

Сдано в набор 25.10.88. Подписано к печати 27.02.89. Т-04445. Формат бумаги 84Х1081/32. Бумага мел. офс. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 22,68. Усл. кр.-отт. 22,68. Уч.-изд. л. 28,00. Тираж 120000 экз. Заказ 935. Цена 2 р. 90 к.

Набрано в ордена Октябрьской Революции и ордена Трудового Красного Знамени МПО «Первая Образцовая типография» Государственного ко­митета СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 113054, Москва, Валовая, 28

Отпечатано в Московской типографии № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 113105, Москва, Нагатинская, 1

ISBN 5 -225—01553-0

Издательство «Медицина», Москва, 1989

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

**Предисловие …3**

**Введение…5**

**Часть первая**

**Общие проблемы патологии острых отравлений**

***Глава 1.* Клиническая токсикология как медицинская**

**наука и врачебная специальность ......... 9**

1.1. Предмет и задачи клинической токсикологии ..... 9

1.2. История становления клинической токсикологии .... 11

***Глава 2.* Характеристика токсического действия ... 18**

2.1. Основные стадии острых отравлений ......... 18

2.2. Факторы, определяющие распределение токсических ве­ществ в организме .................. 19

2.3. Понятие о «рецепторах токсичности» ....... 20

2.4. Транспорт токсических веществ через клеточные мемб­раны ........................ 24

2.5. Понятие о мембранотоксинах и болезнях мембран . 27

2.6. Теория неионной диффузии ........... 29

2.7. Токсикокинетические особенности пероральных отравле­ний.................. 30

2.8. Токсикокинетические особенности ингаляционных отравлений ........................ 31

2.9. Токсикокинетические особенности перкутанных отравлений ........................ 32

2.10. Общие принципы распределения ядов в организме ... 33

2.11. Основные пути биотрансформации ядов в организме . . 37

2.12. Понятие о летальном синтезе ............ 39

2.13. Переокисление липидов и теория свободных радикалов 39

2.14. Особенности почечного и внепочечного путей очищения организма от чужеродных веществ ............ 41

2.15. Иммунные механизмы сохранения химического гомеостаза ....................... 44

2.16. Характеристика факторов, определяющих развитие ост­рых отравлений .................. 45

2.17. Основные факторы, определяющие токсичность ядов . . 46

2.18. Понятие о кумуляции и привыкании к ядам ...... 48

2.19. Совместное действие токсических веществ ...... 50

2.20. Особенности организма, влияющие на проявления ток­сичности ..................... 51

2.21. Комбинированное действие ядов и других вредных факторов окружающей среды ................ 55

***Глава 3.* Особенности диагностики и лечения острых отравлений .................. 56**

3.1. Классификация ядов и отравлений ........ 56

3.2. Общие принципы диагностики отравлений ...... 62

3.3. Особенности клинической диагностики острых отравлений 62

3.4. Инструментальная (функциональная) диагностика . . 64

3.5. Лабораторная диагностика .......... 65

3.6. Особенности посмертной диагностики отравлений ... 67

3.7. Общие принципы лечения острых отравлений ..... 68

***Глава 4.* Токсическое поражение нервной системы . . 68**

4.1. Общее понятие и классификация .......... 68

4.2. Методы диагностики ............. 69

4.3. Токсическая кома ............... 70

4.4. Интоксикационные психозы .......... 73

4.5. Синдром токсической энцефалопатии ........ 74

4.6. Дифференциальная диагностика коматозных состояний 76

4.7. Осложнения экзотоксической комы ......... 78

4.8. Лечебные мероприятия при токсическом поражении нерв­ной системы ................... 81

***Глава 5.* Токсическое поражение сердечно-сосудистой**

**системы. Экзотоксический шок ........... 87**

5.1. Основные виды нарушений функции сердечно-сосудис­той системы .................... 87

5.2. Методы исследования функции системы кровообращения 88

5.3. Экзотоксический шок ............... 91

5.4. Гипертонический синдром ............. 115

5.5. Расстройства ритма и проводимости сердца ...... 115

5.6. Остановка сердца ............... 122

5.7. Острая сердечно-сосудистая недостаточность ..... 123

***Глава 6.* Токсическое поражение дыхательной систе­мы. Токсическая гипоксия ............. 124**

6.1. Основные виды нарушений функции органов дыхания 124

6.2. Методы исследования дыхания ........... 125

6.3. Нарушения внешнего дыхания (гипоксическая гипоксия) 127

6.4. Транспортная (гемическая) гипоксия ........ 133

6.5. Циркуляторная гипоксия ............. 137

6.6. Гистотоксическая (тканевая) гипоксия ........ 138

6.7. Смешанная гипоксия ............... 138

6.8. Лечение нарушений функции органов дыхания .... 139

***Глава 7.* Токсическое поражение печени и почек ... 150**

7.1. Терминология и классификация ........... 150

7.2. Токсическая гепатопатия ............. 154

7.3. Токсическая нефропатия .............. 163

7.4. Лечение токсических поражений печени и почек .... 172

***Глава 8.* Методы детоксикации организма при острых**

**отравлениях .................... 182**

8.1. Основные понятия и классификация ......... 182

8.2. Методы усиления естественной детоксикации организма 186

8.3. Искусственная детоксикация организма ....... 199

8.4. Антидотная (фармакологическая) детоксикация . . . 228

***Глава 9.* Особенности реанимации при острых отрав­лениях. Возрастные аспекты диагностики и лечения отравлений .................. 233**

9.1. Проблема обратимости нарушенных функций в клини­ческой токсикологии ................ 233

9.2. Особенности реанимации и интенсивной терапии в за­висимости от стадии острых отравлений ......... 237

9.3. Особенности реанимации и интенсивной терапии острых , отравлений в детском возрасте ............. 238

9.4. Особенности реанимации и интенсивной терапии острых отравлений в пожилом и старческом возрасте ...... 239

***Глава 10.* Организация специализированной помощи при острых отравлениях. Врачебно-трудовая экспер­тиза и реабилитация больных. Вопросы медицинской этики и деонтологии. Профилактика острых отрав­лений ..................... 242**

10.1. Организация специализированной службы ...... 242

10.2. Организация работы отделения для больных с острыми отравлениями ................... 246

10.3. Врачебно-трудовая экспертиза, диспансеризация и реа­билитация больных с острыми отравлениями ........ 249

10.4. Вопросы медицинской этики и деонтологии ...... 252

10.5. Профилактика острых экзогенных отравлений ..... 253

*Часть вторая* ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

***Глава 11.* Отравления лекарственными препаратами**

**психотропного действия .............. 254**

11.1. Распространенность отравлений лекарственными препа­ратами психотропного действия ............. 254

11.2. Острые отравления барбитуратами ......... 258

11.3. Дифференциальная диагностика отравлений лекарствами психотропного действия ................. 263

11.4. Наиболее распространенные лекарственные отравления 271

***Глава 12.* Отравление алкоголем и его суррогатами 278**

12.1. Распространение отравлений алкоголем ....... 278

12.2. Острое алкогольное отравление (алкогольная кома) . . 278

12.3. Отравления суррогатами алкоголя .......... 286

***Глава 13.* Отравления фосфорорганическими вещест­вами ..................... 289**

13.1. Распространение отравлений фосфорорганическими ве­ществами ..................... 289

13.2. Общие токсикологические сведения ......... 290

13.3. Патогенез токсического действия .......... 293

13.4. Клиника острых отравлений фосфорорганическими ве­ществами ..................... 294

13.5. Дифференциальная диагностика острых отравлений фосфорорганическими веществами ............ 300

13.6. Патоморфологические изменения .......... 302

13.7. Комплексное лечение острых отравлений фосфороргани­ческими веществами ................ 302

***Глава 14.* Острые отравления веществами прижигаю­щего действия .................. 308**

14.1. Распространение отравлений", веществами прижигаю­щего действия .................... 308

14.2. Отравления уксусной эссенцией ............ 309

14.3. Отравления неорганическими кислотами ..... 326

14.4. Отравления щелочами ............... 328

14.5. Отравления окислителями ............. 329

***Глава 15.* Острые отравления хлорированными угле­водородами .................. 330**

15.1. Острые отравления дихлорэтаном .......... 330

15.2. Острые отравления четыреххлористым углеродом . . . 341

15.3. Острые отравления трихлорэтиленом ....... 345

15.4. Острые отравления хлороформом .......... 346

*Глава 16.* **Отравления соединениями тяжелых метал­лов и мышьяка .................. 346**

16.1. Распространенность отравлений .......... 346

16.2. Общие токсикологические сведения ......... 347

16.3. Патогенез токсического действия .......... 348

16.4. Клиническая картина отравлений .......... 348

16.5. Особенности ингаляционных отравлений ....... 350

16.6. Классификация отравлений соединениями тяжелых ме­таллов и мышьяка ................... 351

16.7. Дифференциальная диагностика отравлений ..... 351

16.8. Патоморфологические особенности ......... 352

16.9. Комплексное лечение острых отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка .............. 352

16.10. Особенности хронических отравлений соединениями тя­желых металлов ................... 355

*Глава 17.* **Вредные пары и газы ........... 355**

17.1. Острые отравления окисью углерода ......... 355

17.2. Отравления сероводородом ............. 360

17.3. Отравления сероуглеродом ............. 361

17.4. Отравления углекислым газом ........... 361

*Глава 18.* **Острые отравления животными ядами . . . 362**

18.1. Распространенность отравлений .......... 362

18.2. Общие токсикологические сведения ......... 363

18.3. Клиническая картина отравлений животными ядами 373

18.4. Дифференциальная диагностика .......... 373

18.5. Комплексное лечение и профилактика ........ 373

*Глава 19.* **Острые отравления растительными ядами** 375

19.1. Распространенность отравлений растительными ядами 375

19.2. Общие токсикологические сведения ......... 375

19.3. Клиническая картина отравлений .......... 393

19.4. Дифференциальная диагностика .......... 394

19.5. Комплексное лечение и профилактика ........ 394

*Приложение 1.* **Дифференциальная диагностика ост­рых отравлений по основным клиническим синдромам и симптомам ..................... 396**

*Приложение 2.* **Механизм действия мембранотоксинов**

*(по А. А. Покровскому, 1976)* ........... 414

*Приложение 3.* **Принципиальная схема лечения шока**

**при острой химической болезни ............ 415**

*Список литературы* ................... 417

*Предметный указатель* ................. 419

ПРЕДИСЛОВИЕ

Необходимость в оказании неотложной помощи при острых отравлениях может возникнуть у врача любой специально­сти. Современного человека окружает огромное количество разнообразных токсических веществ, высока возможность токсического поражения любого органа или системы орга­низма. Непредсказуемая «токсическая ситуация» часто возникает как несчастный случай в быту, на производстве, на транспорте, в сельском хозяйстве и др. При дифферен­циальной диагностике неотложных состояний врачу любой специальности необходимо исключать возможность токсиче­ского воздействия на организм.

Неотложную помощь при острых отравлениях оказывают врачи-токсикологи специализированных центров лечения отравлений, врачи скорой помощи и приемных отделений больниц. С этой патологией встречаются реаниматологи, наблюдающие больных в коматозном состоянии или больных с острой почечной или печеночной недостаточностью. Об этой патологии следует думать при «остром животе», пищеводно-желудочных кровотечениях, нарушениях ритма серд­ца, отеке легких, коллапсе, при развитии острых психозов. Постоянную «токсикологическую настороженность» следует сохранять врачам «узких» специальностей: офтальмологам и отоларингологам — при острых нарушениях зрения или слуха; гинекологам — при маточных кровотечениях; невро­патологам — при явлениях полиневрита, дерматологам — при острых дерматитах токсико-аллергической природы.

Для правильной оценки явлений передозировки или нежелательного побочного действия лекарств врачу необ­ходимы определенные токсикологические знания. В настоя­щее время принято выделять синдром эндогенной инток­сикации, обусловленный нарушением функции паренхиматоз­ных органов, для коррекции которого используются методы детоксикации организма, усиливающие или моделирующие естественное выведение токсических веществ. К ним отно­сятся форсированный диурез, гемодиализ, гемосорбция и другие способы, применяемые при острых экзогенных отравлениях.

Эта книга посвящена современным принципам борьбы с «химическими болезнями», в значительной мере пересмот­ренным под влиянием новых данных по токсикодинамике и токсикокинетике.

Кроме того, мы сочли возможным использовать некоторые материалы наших предыдущих публикаций (Лужников Е.А. и др. Основы реаниматологии при острых отравле­ниях.— М.: Медицина, 1977; Клиническая токсикология.— М.: Медицина, 1982), которые получили одобрение чита­телей. Это позволяет нам надеяться, что предлагаемое практическим врачам руководство по клинической токсикологии поможет удовлетворить потребность в специальных знаниях по диагностике и лечению острых отравлений.

## Авторы

**ВВЕДЕНИЕ**

Химические соединения относятся к постоянно действую­щим на организм человека факторам внешней среды. Между внешним химическим окружением и химическим составом организма существует определенное равновесие, нарушение которого приводит к патологическому сдвигу гомеостаза.

Использование химических веществ в качестве ядов или лечебных средств известно с древних времен. В греческой и римской мифологии встречаются описания приготовления и применения ядов, признаков их токсического действия. В истории Древнего Рима упоминается о судебном процессе над целым обществом матрон-отравительниц и о специаль­ном законе о преступлениях с применением ядов. Причиной отравлений обычно были вещества ядовитых растений — алкалоиды и гликозиды. Соком аконита древние китайцы смачивали свои стрелы; мак стал первым наркотическим препаратом. Белладонна, пользовалась большой популярностью у женщин как косметическое средство; мандрагору, цикуту, табак и другие ядовитые растения применяли с кри­минальной целью.

В Средневековье к ядам прибегали в политической борьбе и частной жизни. Наибольшее распространение получил мышьяк, став причиной смерти многих тысяч людей. По­скольку клиника острых отравлений мышьяком во многом напоминала распространенные в те времена кишечные инфекции (холера, брюшной тиф), многие годы эти отрав­ления оставались нераспознанными.

С возникновением научной химии в начале XIX в. были открыты принципы биологического действия химических веществ, и яды потеряли свое фатальное значение. Из ядо­витых растений удалось выделить алкалоиды — носители токсичности: морфин из снотворного мака (1803), стрихнин из рвотного ореха (1818), хинин из коры хинного дерева (1820), никотин из табака (1828), атропин из белладонны (1831) [Torvald U., 1984] Появились высокотоксичные синтетические вещества. Число химических веществ, исполь­зуемых в промышленности, сельском хозяйстве, медицине, применяемых в быту, неуклонно увеличивается, что создало опасность для здоровья человечества.

Особую актуальность острые и хронические отравления приобрели в последние десятилетия вследствие накопления в окружающей среде огромного количества различных хими­ческих препаратов — более 5 млн. наименований. Около 60 тыс. препаратов используется непосредственно в быту в виде пищевых добавок (5500 наименований), лекарствен­ных средств (4000 наименований), пестицидов (1500 наиме­нований), препаратов бытовой химии, косметических средств и др. [Голиков С. Н., 1981].

По данным ВОЗ, в 60-х годах в странах Западной Европы по поводу острого отравления госпитализировался в среднем 1 человек на 1 тыс. жителей, в 70-х годах это число почти удвоилось (для сравнения укажем, что в больницы посту­пает в среднем 0,8 больного с острым инфарктом миокарда на 1 тыс. населения), а в 80-е годы сохраняется тенденция к увеличению.

Летальность при острых отравлениях обычно не пре­вышает 2—3%, но в связи с большим числом умерших на догоспитальном этапе (например, при отравлении алкого­лем — до 80%), общее число жертв достаточно велико и значительно превышает летальность при инфекционных заболеваниях, включая туберкулез, и при катастрофах на транспорте.

Велико и абсолютное число смертельных исходов при острых отравлениях, которое составляет 2 на 100 000 насе­ления в Италии и Португалии, 6 — в Канаде, 8 — в США, 10 — в Англии и 13 — в Швеции [Goulding R., 1976].

Кроме того, в мире ежегодно получают укусы ядовитыми змеями около 1 млн. человек, при этом смертельные исходы составляют 30—40 тыс. Только в США в год регистрируется 1—5 млн. укусов членистоногими (пчелы, пауки, скорпионы и др.), и смертей от укусов пчелами в 3 раза больше, чем от укусов гремучей змеей. Отравления от использования в пищу различных ядовитых рыб составляют 20 тыс., а число смертельных исходов превышает 300.

Токсических веществ, вызывающих наибольшее число острых отравлений, в настоящее время насчитывается около 500. «Эпидемией века» называют в капиталистических стра­нах эту патологию, которая обычно регистрируется как несчастные случаи в быту, чаще среди жителей крупных городов.

Причины острых отравлений можно разделить на две основные категории: **субъективные,** непосредственно зави­сящие от поведения пострадавшего, и **объективные,** вызван­ные конкретной «токсической ситуацией».

Субъективные причины связаны в основном с самоотрав­лением в результате случайного (ошибочного) и преднаме­ренного (с целью самолечения или самоубийства) приема внутрь различных химических препаратов.

В большинстве различных стран мира отмечается посто­янное увеличение бытовых (случайных и суицидальных) отравлений. Профессиональные отравления, непосредственно связанные с производством, преимущественно хронические, их число уменьшается благодаря успехам промышленной гигиены и врачебному контролю.

Криминальные случаи острых отравлений вследствие, использования токсических веществ с целью убийства или приведения в беспомощное состояние в настоящее время увеличились несмотря на очевидные достижения судебно-химической экспертизы и строгий контроль за хранением высокотоксичных веществ.

Среди объективных причин, определяющих рост острых отравлений, несомненно влияние напряженности современ­ных условий жизни, вызывающей у некоторых людей потреб­ность в постоянном приеме успокаивающих средств, а также плохо контролируемая продажа многих лекарств и резкое увеличение их производства с безудержной рекламой в капиталистических странах и др.

Особое место среди острых отравлений отводится алко­голизму и токсикоманиям, которые в этом отношении сле­дует считать «факторами риска». В США в настоящее время около 4,5% населения страдают алкоголизмом и около 2,5% — наркоманией.

Самолечение распространяется все больше в связи с подорожанием медицинского обслуживания в капиталисти­ческих странах, токсические вещества используют и для внебольничного прерывания беременности. Комбинации лекарственных препаратов дают многочисленные побочные токсические эффекты.

Отравления у детей обычно связаны с неправильным хранением медикаментов и химических препаратов в домаш­них условиях.

В современной медицинской литературе постоянно публи­куются данные, свидетельствующие о широком распрост­ранении острых отравлений различными химическими препа­ратами во всех странах мира. Например, в США ежегодно отмечается около 10 млн. острых отравлений, т.е. около 10000 в день, из них 10% становятся смертельными [Temp­le А., 1984]. Во Франции в центрах лечения отравлений регистрируется более 100 000 случаев отравлений в год, из них 1,4% — со смертельным исходом. Около половины отравлений приходится на детей. Основной причиной отрав­лений являются лекарственные средства. Обращает на себя внимание высокая стоимость лечения больных с острыми отравлениями, составляющая в среднем 4069 франков в день [Bismuth С. et al., 1985]. В Англии острые отравления составляют 10—11,3% всех поступлений в стационары по неотложным показаниям [Winchester J. F. et al., 1978].

В СССР острые отравления довольно часто встречаются в медицинской практике. По данным Московской станции скорой медицинской помощи, острые отравления составляют 3—5% всех больных, причем случайные отравления составляют около 80%, суицидальные — 18%, а профессиональные — 2% случаев.

Распространенность острых отравлений, по данным служ­бы скорой помощи различных городов РСФСР (1985), на­ходится в пределах от 0,8 до 2,6 человека на 1 тыс. населе­ния.

Среди больных, госпитализированных в специализирован­ные токсикологические центры в 1985 г., острые отравления прижигающими жидкостями, в основном уксусной эссенцией, были у 20—25% пострадавших, отравились различными медикаментами, преимущественно психотропного действия, 29—35%, этиловым алкоголем и его суррогатами — 7,9— 20%. Заметное место занимают отравления фосфорорганическими инсектицидами (9—15%) и угарным газом (5—9%).

Отравлений у детей в нашей стране сравнительно немно­го, не более 8%, а летальность составляет 0,8—1% случаев.

Летальность среди взрослого населения при тяжелых острых отравлениях, по данным центров лечения отравлений и реанимационных отделений городских больниц, значитель­но выше и достигала 10—12% (1985).

По данным бюро судебно-медицинской экспертизы Моск­вы в 1985 г. острые отравления составили 22,3% всех слу­чаев насильственной смерти, уступая по частоте только механическим повреждениям. Высока ошибочная диагности­ка острых отравлений — 19,3%.

Материалы судебно-медицинской экспертизы МЗ РСФСР за 1985 г. показывают, что основное место (62,2%) среди причин смертельных отравлений занимает этиловый алко­голь, затем окись углерода (15,4%), уксусная эссенция (6,3%), лекарственные препараты (4%) и пестициды (3,1%).

В последние годы отмечается рост смертельных отравле­ний алкоголем и его суррогатами, а также фосфорорганическими инсектицидами при относительном снижении числа отравлений угарным газом и уксусной эссенцией.

Таким образом, острые отравления ставят перед здраво­охранением ряд сложных задач, связанных с необходимо­стью широкой информации врачей о токсических свойствах различных химических препаратов и новых эффективных ме­тодах лечения химических болезней, необходимо дальнейшее улучшение медицинской помощи при данной патологии, что требует специальной подготовки медицинского персонала. Этим задачам и посвящено настоящее руководство.

**Часть первая**

**ОБЩИЕ ПРОБЛЕМЫ ПАТОЛОГИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

*Глава I*

**КЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ КАК МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА**

### И ВРАЧЕБНАЯ СПЕЦИАЛЬНОСТЬ

**1.1. ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ КЛИНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ**

Токсикология изучает острые и хронические отравления и решает широкий круг задач с привлечением многих смежных естественных наук, общей и органической химии, биохимии, физиологии, иммунологии, генетики и др. Токсикология использует в основном эксперимент на животных, тщательно спланированный и технически совершенный, для выявления тонких механизмов действия ядов на организменном, си­стемном, органном, клеточном, субклеточном и молекуляр­ном уровнях.

В настоящее время в токсикологии определяются три основных направления: теоретическое (экспериментальное), профилактическое (гигиеническое) и клиническое.

Теоретическая токсикология изучает основные законы взаимодействия организма и ядов, их токсикокинетические и токсикодинамические особенности.

Профилактическая (гигиеническая) токсикология по­священа определению опасности химических веществ, а так­же разработке способов защиты человека от токсического воздействия химических веществ. Профилактическая токси­кология имеет экологическую направленность и включает коммунальную токсикологию (атмосферная, водная, почвен­ная), пищевую, промышленную, сельскохозяйственную и бытовую токсикологию.

Клиническая токсикология изучает заболевания, возни­кающие вследствие токсического воздействия химических веществ на человека. Клиническая токсикология изучает острые отравления вследствие одномоментного воздействия токсической дозы химических веществ, болезни, возникающие при длительном и многократном воздействии токсических веществ. Наркологическая токсикология посвящена механизмам болезненного пристрастия человека к некото­рым видам токсических веществ, в том числе и к нарко­тикам. Лекарственная токсикология изучает побочное и вредное действие лекарственных средств на организм, разрабатывает способы предупреждения и лечения лекарствен­ных отравлений.

К клиническому направлению токсикологии относится и учение о биологическом действии синтетических материа­лов, имплантируемых в организм человека (сосудистые про­тезы, искусственные клапаны сердца, суставы и др.).

Специальные разделы токсикологии исследуют отрав­ления людей и животных, находящихся в особых условиях или обстоятельствах, токсическими веществами определен­ного вида. Это военная, авиационно-космическая, судебная и другие разделы токсикологии, которые обычно включают в себя элементы теоретического, гигиенического и клиниче­ского направлений.

Клиническая токсикология работает в «естественной ла­боратории», где контролируемый эксперимент представляет собой большую редкость. Взаимодействие яда с организмом человека меняется из-за предшествовавших болезней и про­водимого лечения, изменяющейся чувствительности к ядам вследствие привыкания, вредных привычек (алкоголизм, курение), различий в возрасте больных, климатиче­ских условиях и социальных обстоятельств отравления. Классическое положение общей токсикологии о прямой за­висимости токсичности от дозы химических веществ и пути их поступления в клинической токсикологии не всегда справедливо. Чаще имеют значение особенности организма и характер оказанной медицинской помощи, а не доза ток­сического вещества. Токсические дозы алкоголя и нарко­тических препаратов при постоянном использовании в несколько десятков раз выше, чем при первом употреблении.

В клинической токсикологии, подобный эксперименталь­ный расчет среднесмертельной дозы (DL50) невозможен. Традиционно используется понятие условной смертельной дозы, которое соответствует минимальной дозе, вызывающей смерть человека при однократном воздействии. Эту величину можно определить весьма приблизительно, так как она регистрируется по косвенным данным при случайных или преднамеренных острых отравлениях.

Более информативны данные о токсической и смертель­ной концентрации токсических веществ в крови (в микро­граммах на миллиметр или миллимолях на литр), получен­ные путем химико-аналитических исследований в клинике. Несмотря на несовершенство многих клинических методов исследования, научная и практическая ценность этой ин­формации не уступает полученной в эксперименте. Дело в том, что острые и хронические отравления человека пред­ставляют собой процесс взаимодействия токсического ве­щества и систем организма в естественных условиях, который невозможно моделировать в эксперименте.

Среди основных задач клинической токсикологии можно выделить диагностические, лечебные и профилактические.

В диагностические задачи клинической токсикологии входят разработка способов клинической и лабораторной диагностики отравления, клиническая интерпретация полу­ченных лабораторных данных.

Лечебные задачи заключаются в разработке комплекс­ного лечения отравлений.

Профилактические задачи включают изучение эпидемио­логии отравлений, их причин и способов предупреждения. Следует учитывать, что большинство отравлений развива­ется вследствие несчастных случаев, предотвращение которых представляет социальную проблему.

Основным методом клинической токсикологии служат выявление клинических признаков отравления и использо­вание дополнительных инструментальных способов контро­ля. К последним относятся специфические методы ток­сикологической химии для определения концентрации токсических веществ в биологических средах (кровь, моча, лимфа, спинномозговая жидкость и др.) и неспецифиче­ские методы инструментальной диагностики функций сер­дечно-сосудистой системы (ЭКГ, реография и др.), ЦНС (ЭЭГ) и других систем организма.

Специфика работы врача-токсиколога заключается в оценке индивидуальной реакции «доза яда — токсический эффект», необходимой для назначения определенных ле­чебных мероприятий, правильного выбора способов детоксикации, определяемого уровнем токсикологической подготовки врача, знанием токсикокинетики и токсикодинамики яда.

**1.2. ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ**

Возраст токсикологии принято приравнивать к возрасту медицины. В одном из наиболее древних литературных ис­точников медицины — Эберском папирусе (1500 г. до н. э., Египет) содержится информация о ядовитых растениях, многие из которых позже стали использовать в качестве лекарств или оружия.

В древнеиндийских книгах (Аюр-Веда, 900 г. до н. э.) встречаются первые сведения о ядах и противоядиях.

Гиппократ, основоположник практической медицины, имел вполне определенное понятие о яде и противоядии в их диалектическом единстве, заложил принципиальные основы лечения отравлений. Обстоятельные сведения о ядах и отравлениях содержатся в более поздних древнегрече­ских источниках. В сочинениях Аристотеля, Теофраста, Никандра из Цолофона, обсуждается действие на организм человека многих ядов, полученных из растений и живот­ных, причем некоторые предлагаются в качестве лекарств. Поэма «Theriaca» посвящена ядовитым животным, «Alexi-pharmaca» содержит описание известных в то время проти­воядий (антидотов). Метафизическая основа философских взглядов этих авторов наложила свой отпечаток на их медицинские воззрения. Много столетий сохранялся «антидотный» подход к лечению не только отравлений, но и многих других болезней человека. Считалось, что для каждой из них можно подобрать «противоядие», причем этот выбор обычно обосновывался традицией или философским заклю­чением. Наряду с разумными лечебными рекомендациями в число антидотов часто попадали такие сомнительные сред­ства, как содержимое желчного пузыря козла или ношение на пальце кольца с александритом.

Сила традиций в лечении отравлений оказалась настоль­ко велика, что мифические «антидотные» рекомендации переносились из одного руководства в другое без должной критики и некоторые дожили до наших дней.

Наибольшее значение для дальнейшего развития клини­ческой токсикологии получили труды ученых-медиков, которые сами занимались практической деятельностью и могли на собственном опыте проверить эффективность не­которых противоядий. К их числу относятся Клавдий Гален (129—199) и Авиценна (980—1037). Они оставили труды по токсикологии, проникнутые духом клинического опыта как главного критерия истины. В старых аптеках есть специальный отдел «галеновых» препаратов — рвотных, слабительных, потогонных и мочегонных средств, из­давна используемых для лечения отравлений и других болезней.

Наиболее выдающимся последователем этого направле­ния был Парацельс (1493—1541). Обладая материалистиче­ским мировоззрением, он заложил основы современной токсикологии и доказал, что яд есть химическое вещество определенной структуры, от которой зависит его токсичность, а от лекарства он отличается только дозой. Отныне в основе токсикологических исследований лежит эксперимент, а не философские рассуждения.

Замечательным представителем токсикологии нового времени является испанский врач М. Д. Орфила (1787— 1853), который первым попытался определить закономер­ность в отношениях между физико-химическими свойствами и биологическим действием известных ему ядов в экспери­менте на тысячах животных и при клинических наблюде­ниях. Ему принадлежит первое определение токсиколо­гии как самостоятельной науки о токсических свойствах химических веществ (1818). Орфила первым указал на необходимость химического анализа биологических сред для объективного, юридического подтверждения отравления как причины смерти и предложил ряд химических тестов для определения ядов в организме человека. Некоторые из них используются до сих пор. Таким образом, Орфила показал возможность объективной дифференциальной диагностики отравлений и заложил основы судебной токсикологии.

Большое значение имело открытие Ч. Маршем (1846) возможности определения в организме мышьяка — наиболее распространенного средства криминальных отравлений. В последующем это направление токсикологии стало до­минирующим, и первые руководства по клинической токсикологии для практических врачей были созданы судебными медиками.

В нашей стране большой вклад в создание научной ток­сикологии внес Г.И. Блосфельд (1798—1894), который занимал кафедру судебной медицины в Казанском универ­ситете, где впервые ввел преподавание токсикологии как самостоятельной дисциплины и создал первое оригинальное руководство по судебной токсикологии. В 1902 г. судебный медик Д.П. Косоротов (1856—1920), работавший в Пе­тербурге, написал учебник токсикологии, содержавший основные разделы клинической токсикологии.

Много внимания диагностике отравлений (токсикологи­ческой химии) и их патогенезу уделяли ученые Юрьевского (г. Тарту) университета, в частности, здесь Р. Коберт (1894) открыл способность метгемоглобина вступать в связь с синильной кислотой. Это позволило предложить метгемоглобинобразователи (нитриты) в качестве лечебного сред­ства — антидота при отравлениях цианидами. Большой вклад в развитие токсикологии нейротропных и психотропных веществ внес немецкий ученый Л. Левин (1834—1929), который, помимо многочисленных научно-исследова­тельских работ, оставил нам интересную книгу «Яды в ми­ровой истории» (1929), где впервые рассматривается со­циальное и политическое значение отравлений.

Возникновение в конце прошлого века эксперименталь­ной медицины, рожденной трудами К. Бернара (1813— 1878), И.М. Сеченова (1828—1905), И.П. Павлова (1849—1936) и других выдающихся ученых-естествоиспытателей, позволило токсикологии полностью встать на науч­ную основу. Эти ученые оставили яркие образцы истинно научного подхода к токсическим свойствам ряда веществ: кураре (К- Бернар), этилового алкоголя (И.М. Сеченов), брома и кофеина (И.П. Павлов) и положили начало экспериментальной (теоретической) токсикологии, наиболее полно развитой в трудах их учеников и последователей, наших соотечественников Е.В. Пеликана и И.М. Догеля (1830—1916).

В нашей стране за годы Советской власти можно выде­лить два этапа оказания помощи больным, от общеврачеб­ной помощи до создания центров специализированной по­мощи при отравлениях.

На первом этапе клиническая токсикология еще не была самостоятельной врачебной дисциплиной. Больные с отравлениями поступали преимущественно в общетерапев­тические отделения городских больниц, где получали тра­диционное симптоматическое и антидотное лечение.

Не сформировалась клиническая токсикология и как наука. Единичные исследования в виде анализа отдельных клинических наблюдений и оценки действия противоядий проводились на кафедрах внутренних болезней (клиники госпитальной терапии) медицинских институтов, а несколько позже — в токсикологических клиниках институтов гигиены труда и профессиональных заболеваний.

Большое влияние на развитие клинической токсикологии оказали исследования ведущих отечественных фармакологов и токсикологов, в первую очередь ленинградской школы, возглавляемой А.Н. Лихачевым (1866—1942). Наиболее заметными оказались работы В.М. Карасика (1894—1964), посвященные патогенезу и методам лечения острых отрав­лений метгемоглобинобразующими ядами, и Н.В. Лаза­рева (1895—1974), создавшего учение о наркотиках как ядах и лекарствах. В послевоенный период с появлением острых отравлений фосфорорганическими соединениями большое значение приобретают работы С.Н. Голикова, С.Д. Заугольникова, М.Я. Михельсона и других видных ленинградских токсикологов.

Киевская школа токсикологии представлена работами А.И. Черкес (1894—1974) по острым отравлениям соеди­нениями тяжелых металлов. Для клинической практики был предложен антидот унитиол, во многом превосходящий зарубежные аналоги.

Отечественная токсикология этого времени известна исследованиями патогенеза и лечения токсического отека легких [Тонких А.В., 1949], а также острых отравлений многими промышленными ядами [Правдин Н.С., 1934]. Однако экспериментальная модель различных нозологиче­ских форм острых заболеваний химической этиологии и методов их лечения не всегда соответствует клиническим проявлениям, что потребовало исследований непосредствен­но в клинике и определило основные задачи клинической токсикологии.

Несмотря на фрагментарность клинических исследований по токсикологии в довоенный период, некоторые работы имели определенное значение для развития этой науки. К их числу принадлежат, например, руководства для врачей и студентов по первой помощи при отравлениях под редак­цией Н.Н. Савицкого (1938) и В.М. Карасика (1939).

В числе общих дезинтоксикационных мероприятий, на­шедших впоследствии дальнейшее развитие, рекомендуются форсированный диурез с помощью ртутных диуретиков, под­кожное введение электролитных растворов и диатермия об­ласти почек.

В интересных работах О.И. Глазовой (1935, 1952) отра­жен богатый клинический опыт врачей Московской стан­ции скорой помощи по борьбе с острыми отравлениями. Привлекают внимание оригинальные исследования прояв­лений и методов лечения химических ожогов пищевари­тельного тракта, впервые была показана эффективность раннего промывания желудка для снижения летальности при острых отравлениях [Крюков А.Н., 1935; Моисеев С.Г., 1939, и др.].

Интересны выполняемые в эти годы в НИИ скорой по­мощи им. Н.В. Склифосовского разработки хирургического лечения осложнений тяжелых отравлений прижигающими жидкостями — бужирование пищевода и реконструктивные операции на желудке при стенозе [Петров Б.А., 1972]. Работы известных хирургов С.С. Юдина, Б.А. Петрова, Д.А. Арапова и других позже привели к разработке и внедрению в практику восстановительных пластических операций по созданию искусственного пищевода из толстой и тонкой кишки.

Распространенные в 20—30-е годы острые отравления сулемой изучались у пострадавших Е.М. Тареевым (1936), ко­торый дал классическое описание «сулемовой почки» (суле­мового некронефроза) и впервые указал на большое зна­чение нервно-сосудистого фактора, в частности, в развитии токсического шока.

В годы Великой Отечественной войны и в послевоенные годы проводились клинические исследования острых отрав­лений взрывными газами в Ленинграде и этиленгликолем в Москве.

Исследования, проведенные совместно клиницистом и патологоанатомом [Глазова О.И., Русаков А.В., 1943], позволили впервые в токсикологической литературе выде­лить 3 клинические стадии (рефлекторная, мозговая, почеч­ная) тяжелого отравления этиленгликолем и обосновать его патогенез, связанный с развитием двустороннего некронефроза.

Заметны работы сотрудников Ленинградского института гигиены труда и профзаболеваний — первые клинические наблюдения острых отравлений новыми промышленными ядами (метиловый спирт, дихлорэтан и др.). В работе Н.В. Лазарева (1944) впервые обосновано комплексное лечение острых отравлений с обязательным ускоренным очищением организма (промывание желудка, форсирован­ный диурез, очищение кишечника, водно-электролитная нагрузка).

Интересные и перспективные исследования были про­ведены в Казахстане известным патофизиологом О.С. Глозманом с сотр. (1959, 1963) по операции замещения крови (ОЗК).

На втором этапе развития клинической токсикологии в нашей стране (с 1964 г. по настоящее время) проводились Всероссийские научно-практические конференции по клини­ческой токсикологии, на которых были представлены основные итоги и намечена программа дальнейших исследо­ваний острых отравлений (в 1968—1973 гг. — в Москве; в 1975 г. — в Иркутске; в 1980 г.— в Омске).

Первая конференция состоялась в Москве в ноябре 1968 г., на ней обсуждались организационные вопросы кли­нической токсикологии.

Важным решением этой конференции было признание необходимости создания специализированной службы для лечения острых отравлений. В 1963 г. был открыт специа­лизированный центр по лечению острых отравлений при НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Вторая Всероссийская конференция была посвящена од­ной из наиболее актуальных проблем токсикологии — острой печеночной и почечной недостаточности. Известные успехи, достигнутые в лечении острой почечной недостаточности при использовании гемодиализа, менее заметны при лече­нии больных с «острой токсической почкой». Наиболее рациональным оказалось применение различных методов диализа для ускоренного удаления токсических веществ из организма в раннем периоде отравлений. О правомерности такого подхода свидетельствуют многолетний клинический опыт работы Московского центра по лечению отравлений и других центров [Шиманко И.И., 1977], а также данные патологоанатомов о значительном патоморфозе, т.е. изме­нении привычного «лица» интоксикаций под влиянием пере­численных выше новых методов детоксикации [Пермя­ков Н. К., 1979].

Были представлены убедительные данные о высокой эф­фективности новых методов лечения острых экзо- и эндотоксикозов: операции дренирования грудного лимфатическо­го протока, бужирования и катетеризации пупочной вены для проведения длительной медикаментозной терапии при токсическом повреждении печени [Комаров Б.Д. и др., 1982].

На следующих конференциях было показано большое значение методов экстренной детоксикации при лечении острых отравлений, а дальнейшее изучение этой проблемы стало одним из основных направлений отечественной кли­нической токсикологии. Подтверждением этому является проводимое в последующие годы интенсивное эксперимен­тальное и клиническое исследование нового метода искус­ственной детоксикации — гемосорбции, очищения крови от различных ядов с помощью ее перфузии через естествен­ные и синтетические сорбенты.

Этот метод начали широко изучать во II Московском медицинском институте им. Н.И. Пирогова в лаборатории гемосорбции под руководством акад. Ю.М. Лопухина и на кафедре детской хирургии под руководством акад. Ю.Ф. Иса­кова, в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Е.А. Лужников, И.И. Шиманко).

Использование сорбентов привело к разработке плазмосорбции и лимфосорбции, которые широко применяются в клинической практике при лечении острых отравлений.

Третья Всероссийская конференция по клинической ток­сикологии в Иркутске в сентябре 1975 г. была посвящена особенностям реанимации при острых отравлениях. Полу­чили клиническую оценку явления токсической коагулопатии при острых отравлениях и связанные с ней нарушения реологических свойств крови [Ананченко В.Г., 1975; Фирсов Н.Н., 1976], была сформулирована проблема «необра­тимости» при острых отравлениях [Лужников Е.А. и др., 1977]. С клинической точки зрения состояние «необрати­мости» реализуется в грубых нарушениях жизненно важных функций организма — экзотоксический шок, токсическая кома, острая печеночно-почечная недостаточность (ОППН). Определялась важная задача клинической токсикологии — изучение этих синдромов, усовершенствование методов их диагностики и лечения, что нашло отражение в материалах 4-й Всесоюзной конференции в Омске в 1980 г. В даль­нейшем эти проблемы были основным предметом обсужде­ния на Всесоюзной учредительной конференции по токси­кологии (Москва, 1980), а материалы научных исследований представлены в республиканских (МЗ РСФСР) сборниках трудов НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского («Экзотоксический шок», 1980; «Особенности диагностики и лечения экзогенных отравлений», 1981; «Интоксикационные психозы», 1983; «Интенсивная терапия острых токсикозов», 1984).

Клиническая токсикология за рубежом развивается на базе национальных центров по лечению отравлений. Работа сотрудников Французского центра (Париж, больница Ф. Видаля), посвящены оценке электроэнцефалографии [Mellerio F., 1964], организации токсикологической службы [Rochc L., 1980], токсическому эффекту химических соеди­нений [Ereux J. et al., 1968] и др. В Американском центре (Нью-Йорк) проводилась большая работа по организации специализированной помощи при отравлениях [Cornstock Е.G., 1975], в английском (Эдинбург) — по оценке методов искусственной детоксикации при отравлениях лекар­ственными средствами [Matthew Н. et al., 1975]. Интерес­ный исследования по общим проблемам клинической токси­кологии проводятся в Болгарском центре (София, Институт скорой помощи им. Н. Пирогова), возглавляемом известным токсикологом проф. А.Меновым (1972).

Кроме того, большое влияние на развитие патогенети­ческих методов лечения отравлений оказали теоретические труды других видных зарубежных токсикологов, в первую очередь A. Albert (1970) по проблеме избирательной токсич­ности, D. Parcke (1973) по проблеме токсикокинетики, К. Lohs (1963) по синтетическим ядам и др.

*Глава 2*

**ХАРАКТЕРИСТИКА ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ**

**2.1. ОСНОВНЫЕ СТАДИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

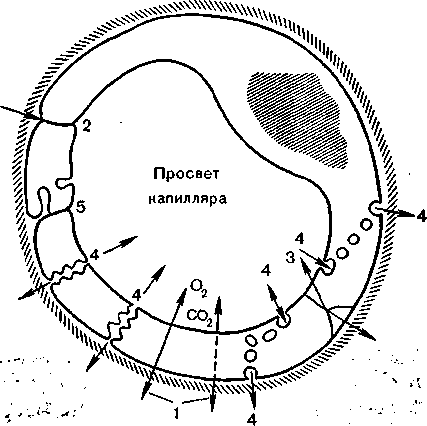
Отравлением, или интоксикацией, называется патологиче­ское состояние, развивающееся вследствие взаимодействия живого организма и яда. В роли яда может оказаться прак­тически любое химическое соединение, способное вызвать нарушения жизненно важных функций и создать опасность для жизни. В соответствии с принятой в СССР термино­логией отравлением обычно называют только те интоксикации, которые вызваны ядами, поступившими в организм извне. Острые отравления в патогенетическом аспекте целесо­образно рассматривать как химическую травму, развиваю­щуюся вследствие внедрения в организм токсической дозы чужеродного химического вещества. Все последствия, свя­занные только со специфическим воздействием на организм токсического вещества, относятся к токсикогенному эффек­ту химической травмы. Эта патогенная реакция наиболее ярко проявляется на самой ранней клинической стадии острых отравлений — токсикогенной, когда токсический агент находится в организме в дозе, способной оказывать специфическое действие, связанное с нарушением функции определенных мембран, белков и других рецепторов токсич­ности. Одновременно развиваются адаптационные реак­ции, направленные на ликвидацию нарушений гомеостаза, для которых ядовитое вещество играет роль пускового фактора. Это гипофизарно-адреналовая («стресс») реак­ция, лизосомная реакция, сосудистая реакция централиза­ции кровообращения, реакция свертывающей системы крови и другие, относящиеся к соматогенному эффекту химической травмы и сначала выступающие как «защитные» реакции. Наиболее ярко они проявляются во II клинической стадии острых отравлений — соматогенной, наступающей после удаления или разрушения токсического агента, в виде «сле­дового» поражения структуры и функции различных органов и систем организма до их полного восстановления или гибели.

Таким образом, общий токсический эффект является ре­зультатом специфического токсического действия яда и компенсаторно-защитных неспецифических реакций. Вместе с тем неспецифические, саногенетические реакции на отрав­ление, такие как «централизация кровообращения» или «гипокоагуляция и фибринолиз», при их гиперпродукции сами становятся причиной нарушений гомеостаза и тре­буют коррекции.

**2.2. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ**

Для изучения взаимодействия яда с организмом важно понимание процессов токсикодинамики и ток­сикокинетики яда. Токсикодинамика отражает воздействие яда на различные структуры и функции организма, меха­низмы его специфического действия и «избирательной ток­сичности», т.е. способности повреждать определенные клет­ки или структуры и нарушать их функции. Токсикокинетика характеризует пути поступления и распределения яда, его биотрансформацию и выведение из организма.

Распределение токсических веществ в организме зависит от трех основных факторов: пространственного, временного и концентрационного (рис. 1).



1. Проникновение различ­ных веществ через стенку капилляра.

1 — прямой путь через эндотелиальную стенку; 2 — че­рез межэндотелиальные промежутки; 3 — комбини­рованный путь с помощью диффузии или фильтрации; 4 — везикулярный путь; 5 — комбинированный путь через межэндотелиальные промежутки с помощью ве­зикулярных процессов.

**Пространственный фактор** определяет пути поступления и распространения яда, что связано с кровоснабжением органов и тканей, поскольку количество яда, поступающее к органу, зависит от его объемного кровотока, отнесенного к единице массы тканей. Наибольшее количество яда в единицу времени обычно поступает в легкие, почки, печень, сердце, мозг, при этом отмечается несоответствие между кровотоком и токсическим поражением органов. При ингаляционных отравлениях основная часть яда поступает в почки, а при пероральных — в печень. Токсический процесс определяется не только количеством яда, накопившегося в тканях, но и чувстви­тельностью к нему рецепторов «избирательной токсичности». Особенно опасны токсические вещества, вызывающие не­обратимые изменения клеточных структур, что наблюдается при химических ожогах тканей кислотами или щелочами, и менее опасны обратимые изменения, вызывающие только функциональные расстройства, например при наркозе.

Под **временным фактором** подразумевается скорость по­ступления яда в организм и его выведения, т.е. он отражает связь между временем действия яда и его токсическим эффектом.

**Концентрационный фактор** определяется концентрацией яда в биологических средах, в частности в крови. Изучение концентрации яда позволяет определять токсикогенную и соматогенную стадии отравления и корректировать лечение. Исследование концентрации яда во времени позволяет об­наружить период **резорбции,** достижение максимальной концентрации токсического вещества в крови, и период **элиминации,** выведения яда из организма до полного очи­щения.

С точки зрения токсикодинамики (см. рис. 1) специфи­ческая симптоматика отравлений, отражающая «избира­тельную токсичность» ядов, наиболее ярко проявляется в токсикогенной фазе, особенно в периоде резорбции, для которого характерно начальное развитие патологических синдромов острых отравлений, таких как экзотоксический шок, токсическая кома, желудочно-кишечные кровотече­ния, асфиксия и др. В соматогенной фазе отравлений обычно развиваются синдромы, лишенные токсикологиче­ской специфичности, трактуемые как осложнения острых отравлений — пневмония, острая почечная (ОПН) или печеночно-почечная недостаточность (ОППН), сепсис и др.

**2.3. ПОНЯТИЕ О «РЕЦЕПТОРАХ ТОКСИЧНОСТИ»**

Идея о рецепторе как месте конкретного приложения и реализации токсического действия яда была выдвинута G. Langley в 1878 г. Сам термин «рецептор» был пред­ложен в начале нашего века известным немецким ученым P. Ehrlich (1910), который представлял его в виде опреде­ленных участков крупных молекул с «комплементарной» яду структурой.

Надежное обоснование эта теория получила после работ A. Clark (1937), показавшего, что между чужеродными ве­ществами и их рецепторами возникает связь, аналогичная взаимодействию субстрата со специфическим ферментом.

Во многих случаях оказалось, что рецепторы представляют собой участки ферментов. Например, оксигруппа серина, входящая как составная часть в молекулу фермента ацетилхолинэстеразы, служит рецептором для фосфорорганических инсектицидов (хлорофос, карбофос и др.), составляющих с ней прочный комплекс. В итоге развивается специфический антихолинэстеразный эффект, присущий большинству фосфорорганических соединений. Широкая распространенность взаимодействия ядов с ферментами как рецепторами токсичности нашла свое отражение в патохимической классификации ядов.

**Патохимическая классификация ядов**

*(по А. А. Покровскому, 1962)*

|  |  |
| --- | --- |
| Механизм действия ядов на ферменты | Характерные представители токсических веществ |
| Структурные аналоги данного фермента (субстрата), взаимо­действующие с ним по типу «конкурентного торможения» | Фосфорорганические и другие антихолинэстеразные соедине­ния, малонат, циклосерин и др. |
| Аналоги медиаторов | Ингибиторы моноаминоксидазы (ипразид) |
| Аналоги коферментов | Антивитамины: РР (гидразид изоникотиновой кислоты), B6 (дезоксипиридоксин) и др. |
| Аналоги аминокислот | Пенициллин, левомицетин, ауреомицин и др. |
| Предшественники структурных аналогов, из которых образуют­ся ингибиторы ферментов | Высшие спирты (этиленгликоль), метиловый спирт и др. |
| Соединения, блокирующие функ­циональные группы белка или кофермента | Цианиды, сероводород, окись углерода, метгемоглобинобразователи и др. |
| Соединения, разобщающие сочетанную деятельность ферментов | Динитрофенол, грамицидин, фториды, некоторые наркотики и др. |
| Соединения, денатурирующие белок | Крепкие кислоты и щелочи, не­которые органические раствори­тели и др. |
| Биологические яды, содержащие ферменты, разрушающие белко­вые структуры | Полиферментные яды змей и на­секомых, бактериальные токсины (коллагеназа и др.) |

Рецепторами первичного действия ядов могут быть и другие компоненты клеток. Высокой способностью связы­вать металлы обладают аминокислоты (гистидин, цистеин и др.), нуклеиновые кислоты, пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды, витамины. Установлено, что рецепторами часто являются наиболее активные функциональные группы органических соединений, такие, как сульфгидрильные, гидроксильные, карбоксильные, амино- и фосфорсодержащие. Рецепторами токсичности могут быть медиаторы и гормо­ны. Недавно открытые опиатные рецепторы представляют собой участок гормона гипофиза бета-липотропина.

Таким образом, логично предположение известного ток­сиколога A. Albert (1971) о том, что любое химическое вещество для того, чтобы оказывать биологическое дей­ствие, должно обладать по крайней мере двумя независи­мыми признаками: аффинитетом к рецепторам и собствен­ной физико-химической активностью. Под аффинитетом следует понимать степень связи вещества с рецептором, которая измеряется величиной, обратной скорости диссо­циации комплекса вещество + рецептор.

В связи с современными представлениями изменилось и понятие о токсичности. Наиболее элементарное пред­ставление о ней дает так называемая простая оккупацион­ная теория A. Clark, предложенная для объяснения дей­ствия лекарств: токсический эффект вещества пропорционален площади рецепторов, занятой молекулами этого ве­щества. Максимальный токсический эффект яда проявляет­ся тогда, когда минимальное количество его молекул способно связывать и выводить из строя наиболее жизненно важные клетки-мишени. Например, токсины ботулинуса (Clostridium botulinum) способны накапливаться в окон­чаниях периферических двигательных нервов и в количестве 8 молекул на каждую нервную клетку вызывать их пара­лич. Таким образом, 1 мг этого токсина может уничтожить до 1200 т живого вещества, а 200 г токсина способны погубить все население Земли. Следовательно, дело не столько в количестве связанных ядом рецепторов, сколько в значении рецепторов для жизнедеятельности организма. Одинаковая реакция может наблюдаться при различном числе занятых рецепторов. Имеют значение и скорость образования комплексов яда с рецепторами, их устойчи­вость и способность к обратной диссоциации, что нередко играет более важную роль, чем степень насыщения рецепто­ров ядом. Таким образом, современная теория рецепторов токсичности рассматривает комплекс яд + рецептор с точки зрения их взаимодействия.

Весьма плодотворной оказалась старинная идея П. Эрлиха о высокой специфичности первичной реакции взаимодей­ствия яда и клетки, когда яд вмешивается в процессы обмена веществ в результате своего структурного сходства с тем или иным метаболитом, медиатором, гормоном и др. Именно в этих случаях можно говорить о взаимодействии между ядом и рецептором как об отношении, напоминаю­щим «ключ к замку» по Эрлиху. Эта идея дала начало развитию современной химиотерапии, основанной на подборе лекарств по их «избирательной токсичности» для определенных структур организма, отличающихся специфическими цитологическими и биохимическими признаками.

Однако в токсическом действии многих веществ отсут­ствует строгая избирательность, их вмешательство в жиз­ненные процессы основано не на специфических химиче­ских воздействиях с определенными клеточными рецепто­рами, а на взаимодействии со всей клеткой в целом, вы­званном присутствием этих веществ в биосубстрате даже в малых концентрациях. Этот принцип, вероятно, лежит в основе наркотического действия разнообразных органиче­ских и неорганических веществ, которые все — неэлектро­литы. Обнаружив это, известный советский токсиколог Н.В. Лазарев (1944) предложил термин «неэлектролитное действие» для обозначения всех эффектов, прямо опреде­ляемых физико-химическими свойствами вещества (нарко­тическое, раздражающее, прижигающее, гемолитическое действие).

Для клинической токсикологии большое значение имеет обратимость связи яда с рецептором. Большинство токси­ческих веществ непрочно связывается с рецепторами и их можно «отмыть». Считается, что ковалентные связи ядов с рецепторами очень прочны и трудно обратимы. Таких токсических веществ, способных образовывать ковалентные связи, немного. К ним относятся, например, препараты мышьяка, ртути и сурьмы, механизм действия которых состоит во взаимодействии с сульфгидрильными группами белков, азотистые иприты и фосфорорганические антихолинэстеразные препараты, которые вытесняют или окисляют функциональные группы белка. Хотя указанные ковалент­ные связи достаточно прочны, в определенных условиях они могут разрушаться с образованием новых ковалентных связей. Например, пораженные ртутью клетки могут реге­нерировать если ввести достаточное количество антидота — унитиола, содержащего SH-группы, способные вступать в реакцию с тиоловыми ядами.

Большинство известных в настоящее время токсических веществ и лекарственных средств взаимодействуют с рецеп­тором за счет более лабильных, легко разрушающихся свя­зей — ионных, водородных, вандерваальсовых, что дает возможность успешно удалять их из организма.

Кроме того, следует учитывать, что специфическое дей­ствие многих ядов также зависит от характера связи с ре­цепторами.

В табл. 1 представлены основные типы связей, их проч­ность и влияние на токсичность ядов.

#### Таблица 1

**Основные типы связей между** ядами **и рецепторами, влияющие на проявления токсичности** *(по В. А. Филатову и др., 1976)*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Типы связи | Энергия свя­зи, кдж/моль | Примеры |
| Ковалентная | 200—560 | Специфическое антихолинэстеразное действие (необратимое) |
| Ионная | 20—40 | — |
| Водородная | 8—20 | — |
| Вандерваальсова | 2—4 | Неспецифическое наркотическое действие (обратимое) |

Как видно из табл. 1, уменьшение энергии связи между ядом и рецептором коррелирует с уменьшением специфи­ческой реакции организма и делает ее обратимой.

Токсические вещества можно удалить посредством отмы­вания. Например, кишка морской свинки, помещенная в раствор, содержащий гистамин, начинает сокращаться, а отмывание изотоническим раствором хлорида калия приво­дит ее в исходное состояние.

Таким образом, современные методы искусственной детоксикации основаны на представлении о возможности разрушения комплекса рецептор + яд. С целью детоксикации применяют антидоты, препятствующие иммобилизации яда в тканях, а также активные методы очищения организ­ма (форсированный диурез, методы диализа и сорбции).

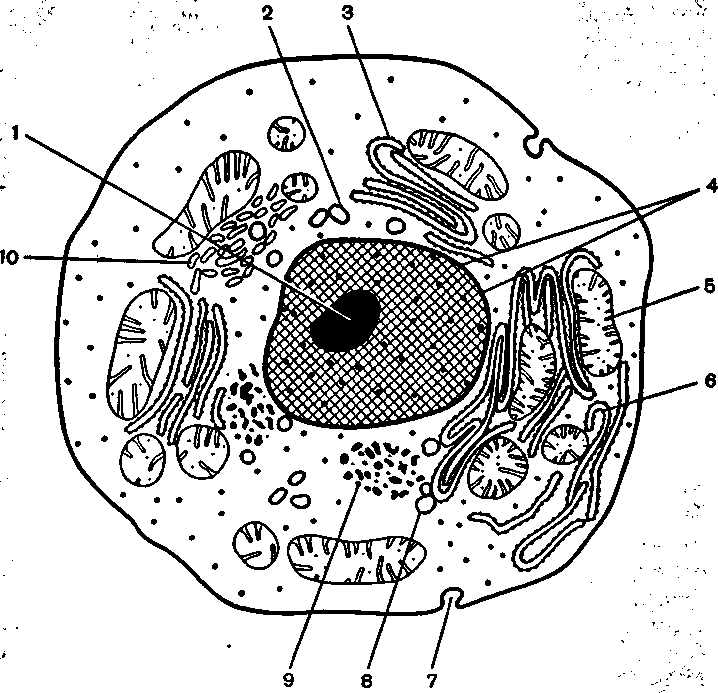
**2.4. ТРАНСПОРТ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ КЛЕТОЧНЫЕ МЕМБРАНЫ**

Поступление чужеродных веществ в организм, их распре­деление между органами и тканями, биотрансформация (метаболизм) и выделение предполагают их проникновение через ряд биологических мембран.

Все мембранные системы организма имеют одинаковое строение, но отличаются по функциональным свойствам. Они представляют собой подвижные структуры, образован­ные белково-фосфолипидными комплексами, обладающими ограниченной проницаемостью (полупроницаемостью). Сов­ременное представление о строении мембран основано на гипотезе Доусона—Даниелли, согласно которой мембрана состоит из трех структур, включающих два белковых слоя, из которых один обращен в сторону цитоплазмы, а другой — наружу, и липидный бимолекулярный слой (рис. 2).

Молекулы фосфолипида ориентированы таким образом, что их гидрофильные группы направлены в сторону белка, а гидрофобные поверхности соприкасаются. Толщина каждого слоя около 2—3 нм.

Предполагается, что в клеточных мембранах существуют ультрамикроскопические поры, образованные гидрофильным веществом в липидных частях, причем мембраны и поры (каналы) имеют определенные электрические заряды.



2. Печеночная клетка (по D. Parke, 1973). • л

1—ядро; 2 — лизосомы; 3, 6, 10 — эндоплазматический ретикулум; 4 — поры в ядерной оболочке; 5 — митохондрии; 7 — инвагинации плазматической мембраны; 8— вакуоли; 9 — зерна гликогена.

Белки и липиды обладают в пределах мембраны извест­ной мобильностью. Некоторые белки и липиды мембран связаны с олигосахаридами и представляют собой гликопротеиды и гликолипиды. Эти поверхностные соединения участ­вуют в распознавании отдельных факторов внешней среды и в реакции клеток на эти факторы. Им приписывается способность «узнавать» свои клетки и отвергать чужие. Свойство клетки распознавать различные гормоны, выраба­тываемые в других частях организма, также объясняется присутствием этих структур на клеточной поверхности.

Прохождение веществ через мембраны представляет со­бой сложный процесс. Выделяют 4 основных типа мембран.

Мембраны первого типа препятствуют прохождению ио­нов и свободно пропускают нейтральные молекулы. При этом быстрее всего диффундируют молекулы веществ с вы­соким коэффициентом распределения масло — вода, т.е. с липофильными свойствами. Таким образом, растворимые в липидах вещества (например, многие наркотические средст­ва) могут свободно, без затраты энергии, проходить через клеточные мембраны на основе законов диффузии. Скорость простой диффузии вещества (СД), согласно закону Фика, определяется по уравнению:

СД=КА(С1-С2)/d,

где К — коэффициент диффузии данного соединения; А — площадь мембраны; (C1— C2) —градиент концентрации по обе стороны мембраны; d — толщина мембраны.

Коэффициент диффузии яда или лекарства зависит от его молекулярной массы, растворимости в липидах и иониза­ции, а также от пространственной конфигурации молекулы. Молекулы белков проникают путем пиноцитоза, при этом мембрана образует впячивания и как бы полностью обво­лакивает белковую молекулу, которая оказывается внутри клетки в виде пузырька. Таким образом происходит тран­спорт через мембраны более крупных частиц, например ферментов и гормонов через стенку капилляров.

Мембраны второго типа, осуществляющие активный тран­спорт, содержат определенные носители, которые обеспечи­вают более интенсивную диффузию. В активном транспорте различных cахаров, аминокислот и нуклеозидов участвуют ферменты, входящие в состав самой мембраны и действую­щие как переносчики проникающих сквозь мембрану моле­кул. Этими свойствами обладают некоторые участки мем­бран первого типа. Транспортируемая молекула обратимо соединяется с носителем, который свободно передвигается между внутренней и наружной поверхностями мембраны. Таким образом осуществляется транспорт глюкозы в эритроцитах человека.

В мембранах третьего типа осуществляются более слож­ный транспорт и накопление вещества против градиента концентрации, что связано с необходимостью потребления энергии, которая образуется в результате метаболизма аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в самой мембране. Предполагается, что активный транспорт осуществляется через связь вещества с носителем, который претерпевает определенные химические превращения. Таким образом происходят транспорт ионов калия в клетках, всасывание и выведение веществ в ионизованной форме почечными канальцами. Носителями могут быть ферменты, например «калий- и натрийзависимая аденозинтрифосфатаза», обе­спечивающая активный транспорт этих ионов. В последние годы обнаружена целая группа чужеродных веществ, на­званных ионофорами, способных изменять барьерную функ­цию мембран и переносить тысячи ионов в секунду. Ионофоры вырабатываются определенными микроорганизмами. В настоящее время открыт путь к направленному химиче­скому синтезу новых, не встречающихся в природе веществ этого вида с избирательной способностью к переносу опре­деленных ионов.

В мембранах четвертого типа происходит преимуществен­ная диффузия через поры. Таким путем обеспечивается транспорт главным образом заряженных частиц, электроли­тов. Однако в мембранах существуют и каналы, пропускаю­щие неэлектролиты. Об их величине можно судить по разме­рам молекул, которые они способны пропускать. Например, мембраны почечных клубочков человека способны пропу­скать вещество с молекулярной массой 70 000.

В мембранах этого типа транспорт веществ осущест­вляется по принципу фильтрации. Некоторые природные яды, например, тетродотоксин, выделенный из скалозубых рыб, или батрахотоксин, полученный из маленькой колум­бийской лягушки, меняют транспортную способность мембран. Тетродотоксин способен «закрыть» ионный канал для натрия, батрахотоксин может полностью изменить транспорт мембран. Некоторые ионофоры, например антибиотик грами­цидин А, передвигаясь в мембране, временами пробивают ее, чем создаются условия для проникновения ионов. Эти данные объясняют механизм действия многих ядов, избира­тельно влияющих на проведение нервного импульса в си­напсах.

**2.5. ПОНЯТИЕ О МЕМБРАНОТОКСИНАХ И БОЛЕЗНЯХ МЕМБРАН**

Интенсивное изучение функции клеточных и внутрикле­точных мембран позволило в последние годы выделить спе­циальную группу веществ, оказывающих специфическое мембранотоксическое действие, так называемых **мембрано-токсинов.** К их числу относят экзогенные и эндогенные ве­щества с фосфолипазной активностью. В результате их действия происходят дезорганизация и разрушение основ­ной жидкостно-кристаллической структуры мембран с по­следующей гибелью клеток. Показано, что и избыток, и недостаточность витаминов D и Е повышают проницаемость лизосомных мембран. Многие жирорастворимые витамины рассматриваются как экзогенные регуляторы или своеобраз­ные «настройщики» свойств биологических мембран. Вместе с тем существует большое число соединений, способствую­щих стабилизации мембран. К ним относятся холестерин, кортизон и ряд синтетических аналогов глюкокортикоидных гормонов, хлорохин, хлорпромазин (аминазин), салицилаты. Эти препараты используются в качестве лекарственных средств при отравлениях мембранотоксинами. Повреждение мембранных структур клеток является одним из патогене­тических звеньев при разнообразных болезнях. Многие токсические вещества, ультрафиолетовое облучение, радиа­ция, гипоксия, гормональные нарушения и стрессы, авитами­нозы и другие нарушения обмена, действие высоких темпе­ратур, замораживание, иммунные конфликты и прочие патогенные факторы действуют в первую очередь на мембранные структуры клеток.

Существует 4 основных механизма повреждения мембран. Первый — разрушение мембран собственной клеточной фосфолипазой, обычно активируемой ионами кальция; вто­рой — перекисное окисление липидов мембран, активируемое ионами двухвалентного железа, ультрафиолетовым облу­чением, дефицитом кислорода; третий — механическое по­вреждение мембран, наблюдающееся при изменении осмоти­ческого давления в клетке, и четвертый — разрушающее мембраны действие антител.

**Классификация мембранотоксинов**

*(по А. А. Покровскому, 1976)*

Мембранотоксины

*Экзогенные:*

1. Жирорастворимые витамины

2. Синтетические детергенты

3. Яды, содержащие SH-группы

4. Яды змей, насекомых и микроорганизмов

5. Микотоксины

6. Активаторы перекисного окисления

7. Сапонины

*Эндогенные:*

1. Активаторы фосфолипаз

2. Фосфолипазы

3. Лизолецитины

4. Гемолизины

5. Активаторы перекисного окис­ления

6. Продукты перекисного окисле­ния

7. Желчные кислоты

При острых отравлениях наиболее частой причиной по­вреждения мембран является перекисное окисление липи­дов в мембранах митохондрий и липосом, что ведет к увели­чению проницаемости мембран для ионов, в первую очередь водорода (или ОН-), затем калия, натрия, кальция. Следствием этого могут быть осмотические эффекты и разрывы мембран с выходом ферментов, в частности цитохрома С. Дальнейшее окисление липидов ведет к полному разруше­нию мембран и гибели клеток.

Повреждение мембран при гипоксии связано с наруше­нием метаболизма АТФ и энергетическими ресурсами клет­ки. Гипотетически это выглядит следующим образом: гипо­ксия –> деэнергизация и падение мембранного потенциала митохондрий –> выход ионов кальция –> активирование фосфолипазы –> гидролиз фосфолипидов –> увеличение ионной проницаемости –> нарушение окислительного фосфорилирования *(см. Приложение 2.).*

Таким образом, повреждение мембранных структур раз­вивается по универсальным механизмам и ведет к изме­нению проницаемости мембран для ионов, что также обусловлено изменением и поверхностного заряда на мембране, и гидрофобности липидов мембран. Оба механизма дейст­вуют одновременно, хотя их относительный вклад в измене­ние проницаемости мембран различен. Эти же факторы определяют и неспецифическое действие различных хими­ческих соединений, например таких, как стероиды, белки и другие, на проницаемость мембран.

**2.6. ТЕОРИЯ НЕИОННОЙ ДИФФУЗИИ**

Большинство органических и неорганических соединений являются электролитами, слабыми кислотами или основа­ниями. Скорость транспорта электролитов через мембраны будет определяться степенью ионизации молекулы в данных условиях, а также растворимостью нейтральной молекулы в жирах. Степень ионизации органических электролитов яв­ляется функцией константы диссоциации (рКа) и рН среды. Она рассчитывается по уравнению Гендерсона для кислот:

pKa—pH = logCm/Ci

для оснований

рКа — рН= log Ci/Cm

где Cm — концентрация молекулярной формы; Сi концен­трация ионизированной формы.

В организме каждая молекула в соответствии с рН биоло­гической среды существует в этих двух формах, имеющих различную биологическую активность. Возможность много­кратной ионизации молекулы приводит к появлению разных диссоциированных форм при различных значениях рН в соответствии с рКа этой формы.

Процессы диссоциации электролитов и законы неионной диффузии чрезвычайно важны для практической токсиколо­гии, так как биологическое действие ионизированной и неионизированной форм молекул различно. Например, пока­зано, что действие барбитуратов на миокард прямо пропорционально концентрации в нем неионизированной формы, а ионы вообще не дают токсического эффекта. Накопление и токсическое действие электролитов прямо пропорционально концентрации нейтральной формы, а при рН, исключающем накопление этой формы, токсическое действие вообще не обнаруживается.

Неоднородность концентраций ионов водорода (рН) определяется градиентом между внеклеточной средой и со­держимым клетки, а также протоплазмой клетки и ее органеллами. Именно этим градиентом определяется накопление токсических веществ в тканях или отдельных органеллах клетки, определяющее избирательность токсического дейст­вия.

Таким образом, эффекты неионной диффузии объясняют многие механизмы действия токсических веществ.

**2.7. ТОКСИКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРОРАЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

Токсические вещества наиболее часто поступают в орга­низм перорально. Некоторые жирорастворимые соединения (фенолы, цианиды) всасываются и проникают в кровь уже в полости рта.

На протяжении желудочно-кишечного тракта существуют значительные градиенты рН, определяющие различную ско­рость всасывания токсических веществ. Кислотность желу­дочного сока близка к единице, все кислоты находятся в неионизированном состоянии и потому легко всасываются. Неионизированные основания, такие как морфин, ноксирон, поступают из крови в желудок и, превращаясь в ионизи­рованную форму, проникают далее в кишечник. Токсические вещества в желудке могут сорбироваться пищевыми масса­ми, разбавляться ими, в результате чего контакт ядов со слизистой оболочкой будет затруднен. Кроме того, скорость всасывания зависит от интенсивности кровообращения в слизистой оболочке желудка, его перистальтики, образова­ния слизи и др. Участвует в этом процессе и фильтрация некоторых ядов через мембранные поры желудочного эпите­лия.

Всасывание ядовитых веществ в основном происходит в тонком кишечнике, где рН 7,5—8,0. Гипотетически барьер кишечная среда/кровь состоит из эпителия, мембраны эпи­телия со стороны капилляра и базальной мембраны капил­ляра.

Колебания рН кишечной среды, присутствие ферментов, большое количество соединений, образующихся в процессе пищеварения, и процесс сорбирования значительно влияют на резорбцию ядовитых соединений и создают условия для их задержки. Кроме того, некоторые вещества, например тяжелые металлы, непосредственно повреждают кишечный эпителий и нарушают всасывание.

В кишечнике, так же как и в желудке, липоидорастворимые вещества хорошо всасываются путем диффузии, а вса­сывание электролитов связано с их ионизацией, что и определяет быструю резорбцию оснований (атропин, хинин, анилин, амидопирин и др.). При отравлении беллоидом (белласпон) фазность в развитии клинической картины отравления объясняется тем, что одни ингредиенты этого препарата (барбитураты) всасываются в желудке, а другие (холинолитики, эрготамин) — в кишечнике.

Вещества, близкие по химическому строению к природ­ным соединениям, всасываются через слизистую оболочку тонкой кишки путем активного транспорта или пиноцитоза.

Комплексы токсических веществ с белками, например металлы, плохо всасываются в тонком кишечнике.

Заметное влияние на скорость всасывания ядов оказы­вает и величина объемного кровотока в сосудах желудочно-кишечного тракта. Резкое замедление местного кровотока и депонирование венозной крови в области кишечника при экзотоксическом шоке приводит к уравниванию локальных концентраций ядов в крови и в содержимом кишечника, что усиливает местный токсический эффект. Например, отравле­ние гемолитическими ядами (уксусная эссенция) приводит к интенсивному разрушению эритроцитов в капиллярах стенки желудка и быстрому развитию тромбогеморрагического синдрома.

Таким образом, задержка токсических веществ в желу­дочно-кишечном тракте при пероральных отравлениях, кото­рая зависит от физико-химических особенностей яда и функционального состояния желудка и кишечника, требует тщательного очищения желудочно-кишечного тракта.

**2.8. ТОКСИКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

Всасывание ядовитых соединений через дыхательную систему обеспечивает наиболее быстрое их поступление в организм. Это объясняется очень большой поверхностью всасывания в легочных альвеолах (100—150 м2), малой тол­щиной альвеолярных мембран, интенсивным током крови по легочным капиллярам и отсутствием условий для задержки ядов.

Барьер между воздухом и кровью состоит из липидной пленки, мукоидной пленки, слоя альвеолярных клеток, ба­зальной мембраны эпителия и базальной мембраны капил­ляров.

Всасывание летучих соединений начинается уже в верх­них дыхательных путях, но наиболее полно осуществляется в легких по закону простой диффузии в направлении паде­ния градиента концентрации. Таков механизм всасывания многих летучих неэлектролитов, углеводородов, галогеноуглеводородов, спиртов, эфиров и др. Скорость поступле­ния ядов определяется их физико-химическими свойствами и в меньшей степени физиологическим состоянием организ­ма (интенсивность дыхания и кровообращения в легких).

Большое значение имеет коэффициент растворимости паров ядовитого вещества в воде (коэффициент Оствальда вода: воздух). Чем больше этот коэффициент, тем больше вещества из воздуха поступает в кровь и тем длительнее процесс достижения конечной равновесной концентрации между кровью и воздухом.

Многие летучие неэлектролиты не только быстро раство­ряются в жидкой части крови, но и связываются с белками плазмы и эритроцитами, в результате чего коэффициент распределения между артериальной кровью и альвеолярным воздухом выше коэффициента растворимости в воде.

Некоторые реагирующие пары и газы (хлористый водо­род, фтористый водород, сернистый газ, пары неорганиче­ских кислот и др.) подвергаются химическим превращениям непосредственно в дыхательных путях, поэтому их задержка в организме происходит с более постоянной скоростью. Кроме того, они могут разрушать саму альвеолярную мем­брану, нарушать ее барьерную и транспортную функции, что ведет к токсическому отеку легких.

При многих производственных операциях образуются аэрозоли (пыль, дым, туман), которые представляют собой взвесь частиц (пыль угольная, силикатная и др.), окислов металлов, многих органических соединений и др. При их поступлении в дыхательные пути происходят и задержка, и выделение. На задержку влияют агрегатное состояние аэро­золей и их физико-химические свойства (размер, форма, гигроскопичность, заряд частиц и др.). В верхних дыха­тельных путях задерживается 80—90% частиц величиной до 10 мкм, в альвеолы поступает 70—90% частиц размером 1—2 мкм и меньше.

В процессе самоочищения дыхательных путей эти части­цы удаляются вместе с мокротой. В случае поступления водорастворимых аэрозолей всасывание происходит по всей поверхности дыхательных путей, причем часть яда со слюной попадает в желудок.

Существенную роль в самоочищении легких от яда играют альвеолярные макрофаги и лимфатическая система, тем не менее частицы аэрозоля металлов быстро проникают в ток крови или лимфы путем диффузии или транспорти­руются в форме коллоидов и белковых комплексов. Резорбтивное действие ядов проявляется в виде так называемой литейной лихорадки.

**2.9. ТОКСИКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРКУТАННЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

Проникновение токсических веществ через кожу наблю­дается преимущественно в производственных условиях и идет 3 путями: через эпидермис, волосяные фолликулы и выводные протоки сальных желез. Эпидермис рассматрива­ется как липопротеиновый барьер, через который могут диффундировать разнообразные жирорастворимые газы и органические вещества в количествах, пропорциональных их коэффициентам распределения в системе липиды/вода. Однако это первая фаза проникновения яда в организм, второй фазой является транспорт этих соединений из дермы в кровь. Если необходимые для этих процессов физико-химические свойства веществ сочетаются с их высокой токсичностью, то вероятность тяжелых перкутанных отравлений значительно возрастает. Среди них на первом месте стоят ароматические нитрированные и хлорированные углеводороды, металлоорганические соединения и др.

Следует учитывать, что соли многих металлов, особенно ртути и таллия, соединяясь с жирными кислотами и кожным салом, могут превращаться в жирорастворимые соедине­ния и проникать через барьерный слой эпидермиса.

Механические повреждения кожи (ссадины, царапины, раны), термические и химические ожоги способствуют проникновению токсических веществ в организм.

**2.10. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЯДОВ В ОРГАНИЗМЕ**

После всасывания токсического вещества в кровь про­исходит его распределение в организме. Однако распреде­ление токсических веществ с различными физико-хими­ческими свойствами при их прохождении через многокомпо­нентные системы организма значительно сложнее. Для количественного анализа этих процессов используются различные модели, в том числе математические, которые позволяют рассматривать механизмы отдельных звеньев распределения чужеродных веществ в организме.

Состояние равновесия, которое устанавливается при про­хождении чужеродных веществ через мембраны, играет важную роль в процессе доставки этих веществ к рецепто­рам. Можно выделить константы, характеризующие связь вещества с носителем, с самим рецептором и процессом диффузии. Каждая из этих констант в конечном счете может быть заменена одной результирующей константой. Таким образом, судьбу каждого вещества в организме можно представить суммой констант, значение которых определяется особенностями его химической структуры.

Распределение токсического вещества в организме про­исходит с током крови, куда оно обычно поступает незави­симо от пути проникновения в организм. Различные токси­ческие вещества и их метаболиты транспортируются кровью в разных формах. Многие чужеродные соединения вступают в связь с белками плазмы, преимущественно с альбуми­нами. Характер связи определяется аффинитетом данного соединения с белками и поддерживается ионными, водород­ными и вандерваальсовыми силами по типу адсорбции на их поверхности.

Белки плазмы могут образовывать комплексы с металла­ми. Например, транспорт железа осуществляется спе­циальным бета-глобулином, а 90—96% меди циркулирует в комплексе с глобулинами (церулоплазмин).

Некоторые металлы и металлоиды переносятся клетками крови, главным образом эритроцитами. Например, 90% мышьяка и свинца циркулируют в эритроцитах.

Токсические вещества — неэлектролиты частично раство­ряются в жидкой части крови, а частично проникают в эри­троциты, где сорбируются на молекуле гемоглобина.

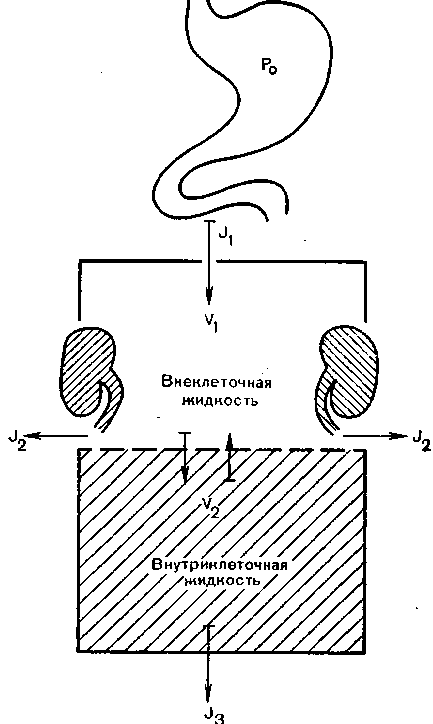
Таким образом, белки крови, помимо транспортной функ­ции, выполняют роль своеобразного барьера, препятствую­щего непосредственному контакту токсических веществ с ре­цепторами токсичности.

Одним из основных токсикологических показателей яв­ляется объем распределения, т.е. характеристика простран­ства, в котором распределяется данное токсическое вещест­во. Существуют 3 главных места (сектора) распределения чужеродных веществ: внеклеточная жидкость (приблизительно 14 л для человека массой 70 кг), внутриклеточная жидкость (28 л) и жировая ткань, объем которой значи­тельно варьирует. Объем распределения зависит от трех основных физико-химических свойств данного вещества: водорастворимости, жирорастворимости и способности к диссоциации (ионообразованию). Водорастворимые соеди­нения способны распространяться во всем водном секторе организма (около 42 л), жирорастворимые вещества на­капливаются преимущественно в липидах.

Основным препятствием для распространения водораст­воримых веществ являются плазменные мембраны клеток. Именно процесс диффузии через этот барьер будет опреде­лять накопление вещества внутри клетки, т.е. переход от распределения в 14 л воды (внеклеточная жидкость) к распределению в 42 л. Это имеет значение при распределе­нии маннита, который не проникает в клетки тканей, а также при распределении мочевины, которая, являясь осмотиче­ским регулятором, свободно проходит через мембраны кле­ток, растворяясь во всем водном секторе. Объемы распре­деления других веществ можно сравнивать с объемом рас­пределения маннита или мочевины.

Для анализа общего распределения чужеродного веще­ства в организме достаточно рассмотреть двухкамерную мо­дель. Эта максимально упрощенная модель позволяет понять, как меняются концентрации токсических веществ в клеточном и внеклеточном секторах организма (рис. 3).

3. Двухкамерная модель распределения ядов в ор­ганизме (объяснения в тексте).



Камера V1 включает всю внеклеточную жидкость с кон­центрацией токсического вещества С, что соответствует таковой в плазме крови. Камера V2 содержит внутриклеточ­ную жидкость с концентрацией токсического вещества kC, где k — коэффициент пропорциональности. Этот коэффи­циент условно определяет сродство (аффинитет) ткани к данному веществу и может варьировать в широких преде­лах. Например, концентрация акрихина в изолированных ядрах гепатоцитов после достижения равновесия во взвеси клеток оказывается в 200 раз выше, чем в других структурах. Введение коэффициента k для определения концентрации в клеточном секторе отражает разведение вещества, поступающего в кровоток. Принято считать, что в каждый момент имеется равновесное распределение вещества в организме. Такой процесс можно назвать квазиравновесным. Нарушение этого условия равновесия приводит к усложне­нию модели и проявляется в атипичных формах интоксика­ции. Процесс неравномерного распределения токсических веществ в организме, связанный с их накоплением в отдель­ных структурах, делает понятия объема распределения (V) в кинетической модели весьма условным, поэтому под этим термином часто понимается не истинный объем соответст­вующего отдела организма, а некий коэффициент пропор­циональности, связывающий общую дозу вещества (Р0), введенного в организм, и его концентрацию (С), опре­деляемую в плазме:

Ро, мг

V = ———— мл.

С, мг/мл

Наиболее точно объем распределения можно вычислить при разовом внутривенном введении вещества, так как в этом случае известно количество вещества, поступившее в кровь. Если препарат вводится внутрь, то процесс всасы­вания длится настолько долго, что необходимо учитывать как элиминацию препарата с мочой, так и его метаболическое превращение. Учет этих факторов делает определение объема распределения достаточно сложным. Если расчетный объем распределения превышает количество внеклеточной жидкости, то следует думать о частичном проникновении вещества в клетки. Если объем распределения будет боль­ше, чем количество всей жидкости организма, то это озна­чает, что коэффициент связывания препарата тканями (k) больше единицы и происходит его внутриклеточное накопле­ние.

На практике приходится решать обратную задачу: опре­делять по концентрации токсического вещества в плазме общее количество циркулирующего в организме яда. Для этого необходимо знать объем распределения яда. Отравле­ние веществом, распространяющимся только во внеклеточ­ной жидкости, достигающей 14 л, дает надежду быстрее очистить этот сектор организма от яда, чем в случае отрав­ления веществом с объемом распределения 42 л (вне- и внутриклеточная жидкость). Знание объема распределения позволяет сопоставить скорость выведения яда из организма со скоростью снижения его концентрации в плазме и решить вопрос, поступают ли новые порции яда в организм из желудочно-кишечного тракта. Объем распределения усло­вен, поэтому при расчетах можно опустить коэффициент k связи яда с тканевыми структурами, т.е. для большинства веществ он неизвестен. В этом случае распределение яда анализируется по условиям самой простой, однокамерной модели.

Объем V2 (см. рис. 3) может подразумевать не только внутриклеточную жидкость. При отравлениях веществами, легко растворяющимися в липидах и имеющими высокий коэффициент распределения в системе масло/вода, они накапливаются в жировой клетчатке. В зависимости от конституциональных особенностей больного необходимо либо считать, что сектор V2 содержит забрюшинную клетчатку, сальник и подкожную жировую клетчатку, либо рассматри­вать эти ткани как отдельную камеру V3. Такой подход вполне оправдан, так как нередко встречаются лица с избыточной массой тела (30% и более).

Таким образом, судьба вещества, поступающего в орга­низм из желудочно-кишечного тракта и распределяющегося в двухкамерной системе, может быть представлена в виде направленных потоков:

J

↓

J2→C — kC —J3,

где J1 — поток вещества, всасывающегося из желудка: J2—поток экскреции; J3 — условный поток утилизации препарата в тканях (метаболическое превращение); С — концентрация вещества в плазме; k — коэффициент связи вещества с белками сектора W

Кроме этих, следует учитывать и другие факторы, влияю­щие на судьбу данного вещества, например физиологическое состояние организма, пол, биоритмы и другие, представлен­ные ниже в специальном разделе.

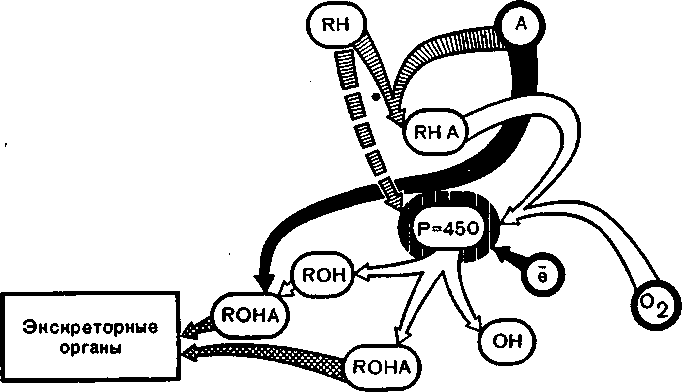
**2.11. ОСНОВНЫЕ ПУТИ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЯДОВ В ОРГАНИЗМЕ**

Очищение организма от чужеродных веществ включает различные виды детоксикации, которые суммарно определяют тотальный клиренс. Он состоит из трех основных частей: ме­таболических превращений (биотрансформация), почечной экскреции и внепочечного очищения.

Метаболические превращения занимают особое место в детоксикации чужеродных токсических веществ, поскольку они являются основным «подготовительным» этапом для их удаления из организма. Биотрансформация идет в основном по двум направлениям: метаболические реакции разложения (окисление, восстановление, гидролиз), протекающие с затра­той энергии, и реакции синтеза (соединение с белками, аминокислотами, глюкуроновой и серной кислотами), не требую­щие использования основных энергетических ресурсов клетки. Смысл всех этих реакций — образование нетоксичных гидрофильных соединений, которые гораздо легче, чем исходное вещество, могут вовлекаться в другие метаболические превра­щения и выводиться из организма экскреторными органами.

В метаболизме чужеродных ядов основное значение придается печеночным клеткам, обладающим высокой фер­ментной активностью (рис. 4). Главная ферментная реакция детоксикации в печени — окисление ксенобиотиков на цитохроме бета-450.

Простейший цикл детоксикации представлен на рис. 5. Попавшие в организм чужеродные вещества (RH) соеди­няются с альбумином и в виде комплекса (RHA) транспор­тируются в печень. Часть из них попадает в печень в свободном виде. Здесь на цитохроме бета-450 в мембранах эндоплазматической сети гепатоцита происходит окисление ксенобиотика, который уже в виде нового комплекса (ROHA) или в свободном виде (ROH) удаляется через экскреторные органы. Цитохром бета-450 — это сложный белок, состоящий из апофермента — собственно белковой части и простетической груп­пы — тема. Апофермент выполняет регуляторную функцию и может связывать сотни самых различных соединений. Гем может переводить молекулярный кислород из неактивной формы в активную и использовать его в реакциях окисления, которых насчитывается несколько десятков. Гем работает в составе окислительно-восстановительной цепи, поставляющей необходимые для активации кислорода электроны. Поставщиком электронов служит метаболит гликогена — восста­новленный никотинамид — адениндинуклеотидфосфат (НАДФН).

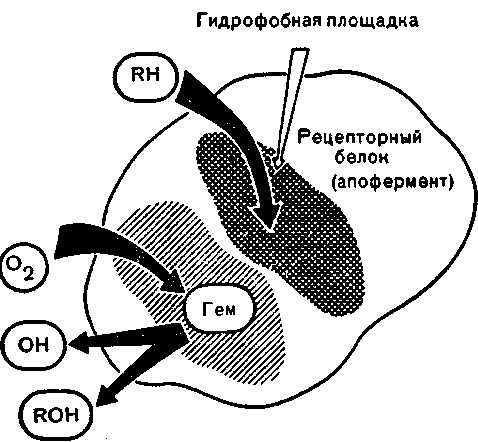


4. Механизм окисления гидрофобных веществ цитохромом бета-450 (по А. И. Арчакову, 1975).

RH — гидрофобное вещество; А — альбумин; ROH — окисленное гидро­фобное вещество.

В микросомальной фракции гепатоцитов содержатся фер­менты не только окисляющие, но и восстанавливающие чужеродные органические соединения. С участием фермента цитохром-с-редуктазы (или цитохром-b-редуктазы) подвер­гаются восстановлению ароматические нитро- и азосоединения и алифатические галогеносодержащие соединения.

Многие ферментные системы немикросомального проис­хождения, содержащиеся в растворимой фракции гомогенатов печени, почек и легких, также катализируют реакции окисления, восстановления и гидролиза некоторых токсиче­ских веществ, например спиртов, альдегидов и кетонов.



5. Цитохром бета-450 (по А. И. Арчакову, 1975) (объяснение в тексте).

Метаболиты могут включаться в дальнейшие реакции, а также выделяться либо в неизмененном виде, либо в виде конъюгатов. Конъюгация есть биосинтез, при котором чуже­родное соединение или его метаболит соединяется с глюкуроновой кислотой, сульфатом, ацетилом, метилом, глицином. Присоединение осуществляется к функциональной группе токсического вещества, в результате чего молекула становится более полярной, менее липидорастворимой и легко выделяемой из организма. Например, сульфаниламиды, мепробамат, ани­лин, антабус, салициловая кислота подвергаются детоксикации, соединяясь с глюкуроновой кислотой.

**2.12. ПОНЯТИЕ О ЛЕТАЛЬНОМ СИНТЕЗЕ**

Особенно важным для клинической токсикологии является изучение тех метаболических процессов, в результате ко­торых нетоксичное или малотоксичное вещество превращается в соединение более токсичное, чем исходное. Это может осу­ществляться в процессе как разложения, так и синтеза вещества. Это явление называется летальным синтезом.

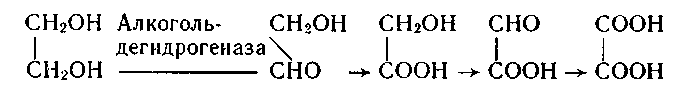
Яркий пример такого рода превращения — метаболизм ме­тилового спирта, токсичность которого полностью опреде­ляется продуктами его окисления — формальдегидом и му­равьиной кислотой:

СН3ОН Алкогольдегидрогеназа, каталаза→ HCHO→HCOOH

Метаболизм этилового спирта начинается с образования ацетальдегида, который на порядок токсичнее исходного продукта:

СН3СН2ОН + НАD Алкогольдегидрогеназа→ СН3СНО + НАDН2

Тяжесть отравления этиленгликолем прямо пропорцио­нальна степени его окисления до щавелевой кислоты:



Еще один пример летального синтеза связан с метаболиз­мом известного инсектицида паратиона (тиофос). Паратион не обладает антихолинэстеразным действием in vitro, но после введения в организм в молекуле происходит замещение серы на кислород, в результате чего образуется параоксон — мощный ингибитор холинэстеразы.

**2.13. ПЕРЕОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ТЕОРИЯ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ**

Метаболизм токсических веществ в организме приводит к образованию свободных радикалов.

Со времени введения в медицинскую практику четыреххлористого углерода как антигельминтного препарата известно, что это вещество — один из самых сильных гепатотропных ядов. В малых дозах (1 мкл/100 г) яд вызывает некроз и жировую дистрофию гепатоцитов, что не объясняется общей теорией неэлектролитного действия. Объяснить высокую ток­сичность обычным метаболизмом, при котором образуется хлороформ и трихлорэтанол, невозможно, так как эти мета­болиты не обладают и частью токсичности исходного продук­та и подвергается метаболизму 20% введенного количества. Было высказано предположение, что распад тетрахлорэтилена идет с образованием свободного радикала:

+e-

ССl4—СС13++Сl-

Образующийся свободный радикал взаимодействует с суб­клеточными структурами двумя путями. Во-первых, он непо­средственно повреждает ферментные системы. Подобный механизм может действовать в отношении цитохрома бета-450. Во-вторых, свободный радикал ССl3 оказывает так называе­мое прооксидантное действие, т.е. включает цепную реак­цию переокисления липидов. Первичным объектом такого прооксидантного действия радикала ССl3 являются ненасы­щенные жирные кислоты внутриклеточных мембран (олеи­новая, линолевая, линолиновая, арахидоновая), которые в свою очередь образуют свободный радикал в результате одноэлектронного окисления (отрыв атома водорода от реагирующей цепи). Образующиеся радикалы (RO2+) и гид­роперекиси (ROOH) жирных кислот вызывают структурную и функциональную перестройку мембран, что приводит к увеличению проницаемости мембран для ионов водорода, калия, натрия, кальция с последующим пространственным разобщением окислительных цепей, разрывом мембран, выходом внутриклеточных протеолитических ферментов и ги­белью гепатоцита. Этот процесс специфичен только на стадии образования радикала СС13, который запускает всю цепь. Весь механизм переоксидации липидов как цепной реакции является неспецифическим процессом, обычным, стандарт­ным путем повреждения внутриклеточных мембран, которым завершается любая патология, ведущая к истощению антиоксидантных систем организма.

Таким образом, процессы превращения чужеродных соеди­нений в организме нельзя считать только «детоксикацией». Во многих случаях организм сам синтезирует яд и лишь блокада подобного «летального» метаболического превра­щения может предотвратить химическую травму. К сожале­нию, сведения о метаболизме громадного количества хими­ческих соединений весьма относительны, а пути метаболизма лекарственных и токсических веществ изучаются в основном на животных. Сложная природа видовых различий метабо­лизма чрезвычайно затрудняет интерпретацию эксперимен­тальных результатов, и возможность их использования для оценки метаболизма у человека ограничена. Только клиниче­ская практика позволяет найти подходы к решению этой сложной проблемы.

**2.14. ОСОБЕННОСТИ ПОЧЕЧНОГО И ВНЕПОЧЕЧНОГО ПУТЕЙ ОЧИЩЕНИЯ ОРГАНИЗМА ОТ ЧУЖЕРОДНЫХ ВЕЩЕСТВ**

Пути и способы естественного выведения чужеродных соединений из организма различны. По практическому значению они располагаются следующим образом: почки — кишечник—легкие—кожа. Если включено несколько путей экскреции (почечный и внепочечные), то тотальный клиренс (L) составляет их сумма, т.е. L = l1 +l2 + l3… .

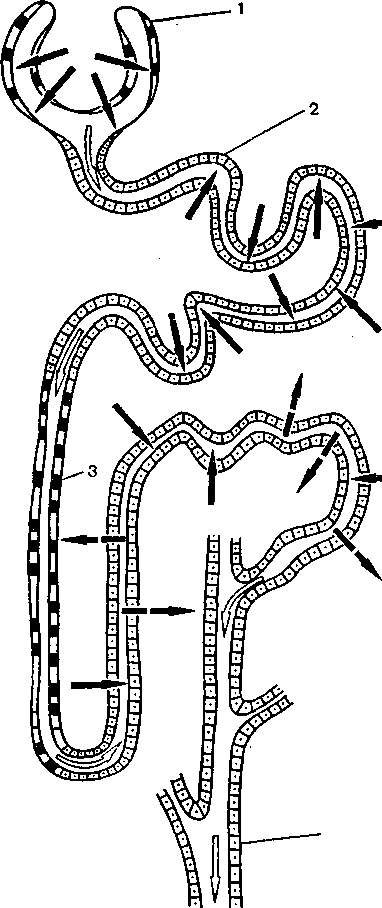
Выделение токсических веществ через почки происходит с помощью фильтрации и активного транспорта.

В результате фильтрации в почечных клубочках обра­зуется ультрафильтрат, который содержит многие токсиче­ские вещества, в том числе неэлектролиты в той же концент­рации, что и в плазме (рис. 6). Весь нефрон можно рассмат­ривать как длинную полупроницаемую трубку, через стенки которой возможен диффузионный обмен между протекающей кровью и формирующейся мочой. Одновременно с конвективным потоком вдоль нефрона токсические вещества будут диффундировать, подчиняясь закону Фика, через стенку нефрона обратно в кровь, так как внутри нефрона его концентрация в 3—4 раза выше, чем в плазме. Количество ве­щества, которое покинет организм с мочой, зависит от ин­тенсивности обратной реабсорбции. Если проницаемость стенки нефрона для данного вещества высокая, то на выходе концентрация в моче и в крови выравнивается. Это озна­чает, что скорость выведения будет прямо пропорциональна скорости мочеотделения, а клиренс будет равен произведе­нию концентрации свободной формы яда в плазме на ско­рость диуреза, т.е. l = lKVm. Таково минимальное значение почечного клиренса.

Если стенка почечного канальца полностью непроницаема для токсического вещества, то клиренс максимален, не за­висит от скорости диуреза и равен произведению объема фильтрации на концентрацию свободной формы токсического вещества в плазме: 1 = KVF.

6. Нефрон (по D. Parke, 1973).

1 — капсула клубочка (клубочковая фильтрация); 2—изви­той почечный каналец (проксимальный отдел); 3—прямой почечный каналец (дистальный отдел); 4 — собирательная тру­бочка.



Реальный клиренс заключен между этими крайними ве­личинами и гораздо ближе к минимальным значениям, чем к максимальным. Проницаемость стенки почечного канальца для водорастворимых электролитов определяется механиз­мами неионной диффузии, т.е. пропорциональна, во-первых, концентрации недиссоциированной формы, во-вторых, сте­пени растворимости вещества в липидах. Эти два обстоя­тельства позволяют не только прогнозировать эффективность почечной экскреции, но и управлять, хотя и ограниченно, процессом реабсорбции. В почечных канальцах неэлектроли­ты, хорошо растворимые в жирах, путем пассивной диффу­зии могут проникать из канальцев в кровь и из крови в канальцы. Определяющим фактором почечного клиренса является концентрационный индекс (К):

Cв моче

K= ——————

Cв плазме

где С — концентрация токсического вещества. Значение К меньше единицы свидетельствует о преимущественной диф­фузии веществ из плазмы в мочу, а при значении К больше единицы — наоборот. Например, значение К для метановых углеводородов составляет около 0,1, для хлорированных углеводородов — от 0,1 до 1,0, для кетонов — от 1 до 1,3, для этилового алкоголя — 1,3.

Направление пассивной канальцевой диффузии ионизиро­ванных органических электролитов зависит от рН мочи: если канальцевая моча более щелочная, чем плазма, то в мочу легко проникают слабые органические кислоты; если реакция мочи более кислая, то в нее проходят слабые органические основания.

Кроме того, в почечных канальцах осуществляется ак­тивный транспорт сильных органических кислот и основа­ний эндогенного происхождения (например, мочевая кислота, холин, гистамин и др.), а также чужеродных соединений сходной с ними структуры с участием тех же переносчиков (например, чужеродных соединений содержащих амино­групп— диметилгидроза, бензидин и др.). Образующиеся в процессе метаболизма многих ядовитых веществ конъюгаты с глюкуроновой, серной и другими кислотами также концент­рируются в моче благодаря активному канальцевому транс­порту, и имеют высокий почечный клиренс.

Металлы выделяются преимущественно почками не только в свободном состоянии, если они циркулируют в виде ионов, но и в составе органических комплексов (например, ЭДТА), которые подвергаются клубочковой ультрафильтрации, а за­тем через канальцы проходят путем активного транспорта.

Выделение токсических веществ через желудочно-кишечный тракт начинается уже в полости рта, где в слюне обнаруживаются многие электролиты, тяжелые металлы и др. Однако заглатывание слюны обычно способствует возвращению этих веществ в желудок.

Многие органические яды и образующиеся в печени метаболиты с желчью поступают в кишечник, часть их вы­деляется из организма с калом, а часть повторно всасывается в кровь и выделяется с мочой. Возможен еще более сложный путь, обнаруженный, например, у морфина, ноксирона и других веществ, когда из кишечника чужеродное вещество по­падает в кровь и снова возвращается в печень.

Большинство металлов, задерживающихся в печени, мо­гут связываться с желчными кислотами, например марга­нец, и с желчью выделяться через кишечник. При этом имеет значение форма, в которой металл депонирует­ся в тканях. Например, металлы в коллоидном состоянии долго задерживаются в печени и выделяются в основном с калом.

Таким образом, удалению через кишечник подвергаются вещества, не всосавшиеся в кровь при их пероральном поступлении, выделенные из печени с желчью и поступившие в кишечник через его стенку. В последнем случае основным способом удаления ядов служит их пассивная диффузия по градиенту концентрации.

Большинство летучих неэлектролитов выделяется из организма в основном в неизмененном виде с выдыхаемым воздухом. Начальная скорость выделения через легкие газов и паров определяется их физико-химическими свойствами, чем меньше коэффициент растворимости в воде, тем быстрее происходит их выделение. Выделение фракции, депонированной в жировой ткани, задерживается и проис­ходит гораздо медленнее, оно зависит от количества жировой ткани. Например, около 50% поступившего ингаляционным путем хлороформа выделяется в течение первых 8—12 ч, а остальная часть — во второй фазе выделения, которая про­должается несколько суток.

Многие неэлектролиты, подвергаясь медленной биотранс­формации в организме, выделяются в виде воды и углекис­лоты, удаляющейся с выдыхаемым воздухом. Углекислота образуется при метаболизме многих органических соедине­ний, в том числе бензола, стирола, четыреххлористого угле­рода, метилового спирта, этиленгликоля, ацетона и др.

Через кожу, через потовые железы выделяются многие токсические вещества — неэлектролиты (этиловый спирт, аце­тон, фенолы, хлорированные углеводороды), но общее коли­чество удаляемого таким образом токсического вещества невелико и не играет существенной роли в его тотальном клиренсе.

**2.15. ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ СОХРАНЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА**

Сохранение химического гомеостаза обеспечивается рабо­той многих механизмов с участием различных органов и сис­тем организма.

Указанные выше системы детоксикации и элиминации об­разовались в процессе эволюции как межсистемная коо­перативная функция, основанная на взаимодействии между макрофагально-лимфоцитарной системой иммунитета, микросомальными ферментами печени и секреторно-транспортной системой почек. Каждая из этих систем способна к распознаванию, метаболизму и выведению из организма ксенобиотиков или избытка эндогенных веществ, как при «классичес­ком» иммунитете (immunitas — избавление).

Распределение обязанностей между этими системами заключается в том, что если макрофагально-лимфоцитарная система иммунитета ответственна за обезвреживание главным образом макромолекул, то печеночно-почечная система занята биотрансформацией и выведением средне- и низкомолекулярных веществ. Предлагается рассматривать указанную систему защиты как «химический иммунитет» [Берхин Е.Б., 1986].

Единство функции этой системы подтверждается сход­ными реакциями на ингибирующие и стимулирующие ве­щества. Агенты, угнетающие иммунные ответы, снижают ак­тивность монооксигеназной системы печени (Р-450) и канальцевую секрецию ксенобиотиков. К ним относятся гидрокортизон, циклофосфан, левомицетин, подобным свойством обладает и рентгеновское облучение.

Вещества, обладающие иммуностимулирующим свой­ством (ретаболил, тестостерон, оротат калия, левамизол и др.) индуцируют активность ферментов бета-450 и увеличивают канальцевую секрецию.

Таким образом, иммунная система объединяет управ­ление процессами метаболизма и детоксикации химических веществ, что позволяет определить новое направление научных исследований — иммунотоксикологию [Кова­лев И.Е., 1986].

**2.16. ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ РАЗВИТИЕ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

Для проявления токсического действия необходимо, что­бы токсическое вещество достигло рецепторов токсичности в достаточно большой концентрации и возможно быстрее. При этом организм пострадавшего использует все возмож­ные пути и способы детоксикации.

Взаимодействие токсического вещества с организмом за­висит от самого токсического агента, конкретной «токсиче­ской ситуации» и от пострадавшего. Следует выделить внут­ренние факторы, присущие пострадавшему, и внешние фак­торы, влияющие на формирование реакции на химическую травму.

Классификация факторов, определяющих развитие отравлений, представлена ниже. Основными факторами следует считать определенные качества ядов и организма пострадавшего, а дополнительными — факторы окружающей среды и конкретной «токсической ситуации». С точки зре­ния влияния на характер и выраженность отравлений ука­занное разделение факторов на основные (внутренние) и дополнительные (внешние) является чисто условным, но необходимым. Дополнительные факторы не могут сущест­венно изменить физико-химические свойства ядов и свой­ственную им токсичность, но, безусловно, сказываются на клинической картине отравления, его тяжести и последст­виях.

Токсиколог любой специальности всегда должен учитывать эти факторы, независимо от того, какую он преследует цель: гигиеническую, вскрывающую причины и обстоятельства отравления; судебно-медицинскую, оценивающую его вид и степень; клиническую, связанную с неотложным лечением и реабилитацией пострадавшего.

**Классификация факторов, определяющих развитие отравлений**

I. Основные факторы, относящиеся к ядам:

— физико-химические свойства;

— токсическая доза и концентрация в биосредах;

— характер связи с рецепторами токсичности (см. 2.3);

— особенности распределения в биосредах (см. 2.10);

— степень химической чистоты и примеси;

— устойчивость и характер изменений при хранении.

II. Дополнительные факторы, относящиеся к конкретной «токси­ческой ситуации»:

— способ, вид и скорость поступления в организм (см. 2.7.— 2.9);

— возможность кумуляции и привыкания к ядам:

— совместное действие с другими токсическими веществами и лекарствами.

III. Основные факторы, характеризующие пострадавшего:

— масса тела, питание и физическая активность;

— пол;

— возраст;

— индивидуальная чувствительность и наследственность;

— биоритмы, время суток;

— предрасположенность к аллергии, токсикомании;

— общее состояние здоровья перед отравлением.

IV. Дополнительные факторы, влияющие на пострадавших:

— температура и влажность окружающего воздуха;

— барометрическое давление;

— шум и вибрация;

— лучистая энергия, ультрафиолетовая радиация, ионизирую­щее излучение.

**2.17. ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТОКСИЧНОСТЬ ЯДОВ**

Изучение связей между химическим составом веществ, их строением, физико-химическими свойствами и общебиологи­ческим, в частности токсическим действием насчитывает сот­ни лет. Это одна из основных задач общей токсикологии как науки, имеющей гигиенический (профилактический) характер.

Из клинической практики известно немало примеров сходного токсического действия веществ различной хими­ческой структуры, например местное прижигающее действие крепких кислот и щелочей. Вместе с тем близкие по хими­ческому строению вещества могут давать в организме различный эффект, например нетоксичный сульфат бария при­меняется в рентгенологии, а любая соль бария, раствори­мая в воде, обладает высокой токсичностью. Это объясняется тем, что химическая структура чужеродных веществ более разнообразна, чем типологические реакции организма. Обнаружены некоторые типичные виды зависимости токсического действия органических соединений от их состава, химической структуры и физико-химических свойств [Фи­лов В.А. и др., 1976].

В соответствии с правилом «разветвленных цепей» хими­ческие соединения с нормальной углеродной цепью дают более выраженный токсический эффект по сравнению со сво­ими разветвленными изомерами. Так, пропиловый или бути­ловый спирт — более сильный наркотик, чем соответст­вующие им изопропиловый и изобутиловый спирты.

Замыкание цепи углеродных атомов ведет к увеличению токсического действия углеводородов при их ингаляционном поступлении в организм. Например, пары циклопропана, циклопентана, циклогексана действуют сильнее, чем пары соответствующих метановых углеводородов пропана, пентана, гексана.

Введение в молекулы гидроксильной группы обусловли­вает увеличение растворимости яда, ослабляет его токсиче­ское действие, так спирты менее токсичны, чем соответст­вующие углеводороды. Следует учитывать, что при любом сопоставлении токсичности имеются в виду единый способ введения и одинаковая концентрация сравниваемых препаратов в какой-либо одной среде.

Введение галогенов, как и других химически активных групп (нитро-нитрозоаминогруппы), в молекулу органиче­ского соединения почти всегда сопровождается усилением токсичности и появлением новых токсических эффектов. Это объясняется изменением физико-химических свойств вещества, его способности к определенным химическим реакциям и превращениям в организме. Например, при переходе от моно- к динитроанилинам резко возрастает способность к кумуляции, а вместо гемо- и гепатотоксического действия нарастает угнетение тканевого дыхания.

На выраженность действия органических соединений за­метно влияют введение в молекулу кратных связей и прост­ранственное расположение в молекуле замещающих ради­калов. Например, токсичность тем выше, чем больше не­насыщенность соединения: аллиловый спирт (СН2 = СН—СН2ОН) более токсичен, чем пропиловый (СН3СН2—СН2ОН), симметричный дихлорэтан вдвое токсичнее не­симметричного.

Согласно правилу Ричардсона наркотическое действие неэлектролитов возрастает в гомологическом ряду с увели­чением числа атомов углерода, т.е. с возрастанием молеку­лярной массы. Однако это правило имеет ряд исключений. Первые представители гомологических рядов — производные метана оказывают более сильное общее токсическое и спе­цифическое действие, чем последующие. Так, муравьиная кислота, формальдегид, метанол значительно токсичнее, чем уксусная кислота, ацетальдегид и этанол. Дальнейшее нара­стание наркотического эффекта идет только до определенного ряда, а затем уменьшается, что связано с резким измене­нием растворимости.

С учетом этих исключений правило нарастания токсич­ности в гомологических рядах используется токсикологами для предсказания токсичности новых веществ с помощью метода интерполяции, т.е. определения токсичности гомо­лога, расположенного между гомологами с известной токсич­ностью, и экстраполяции. Кроме того, для расчетов показате­лей токсичности широко используется корреляционный ана­лиз, который дает возможность получить ориентировочные значения токсического действия. Например, теоретической основой системы Н.В. Лазарева (1959) является взаимо­связанность биологического действия с основным физико-химическим свойством органического вещества — его липофильностью.

Токсичность неорганических соединений чаще всего оп­ределяется токсичностью образующихся ионов и их элект­ронной стабильностью, т.е. чем более химически активен данный элемент, тем он более токсичен. Детальное изложе­ние сложной проблемы корреляции между токсичностью и физико-химическими свойствами веществ имеется в спе­циальных монографиях по количественной токсикологии.

Определенное влияние на токсическое действие веществ оказывают степень их химической чистоты и содержание примесей. Например, в промышленном образце фосфорорганического инсектицида карбофоса обычно содержится до 5% различных кислородных аналогов и других примесей, значительно повышающих общую токсичность этого препа­рата. Кроме того, при длительном хранении токсичность многих препаратов или повышается (например, фосфорорганические инсектициды), или уменьшается (например, крепкие кислоты и щелочи), что необходимо учитывать в клинической практике.

**2.18. ПОНЯТИЕ О КУМУЛЯЦИИ И ПРИВЫКАНИИ К ЯДАМ**

Среди дополнительных факторов, условно относящихся к конкретной «токсической ситуации», в которой возникает отравление, наибольшее внимание привлекает возможность кумуляции яда в организме пострадавшего, а также привы­кания к нему.

Термин «кумуляция», заимствованный из фармакологии, обозначает «накопление», причем накопление массы яда в организме называют «материальной кумуляцией», а накопле­ние вызванных ядом патологических изменений — «функ­циональной кумуляцией». Хроническое отравление как последствие систематически повторяющегося воздействия вредного вещества при явлениях функциональной кумуля­ции нередко сопровождается материальной кумуляцией.

Приспособление живого организма путем адекватного изме­нения процессов жизнедеятельности называется адап­тацией. Для обозначения адаптации организма к периоди­ческому воздействию вредных веществ часто применяется термин «привыкание». При этом имеют в виду понижение чувствительности к химическому веществу, происходящее под влиянием его длительного действия, что может прояв­ляться ослаблением или полным исчезновением симптомов отравления.

Установлено, что в определенной мере и на определенный срок при соответствующих условиях привыкание возникает к любому вредному веществу, хотя все еще остается неяс­ным вопрос о ядах тератогенного, мутагенного и кан­церогенного действия.

К факторам, определяющим привыкание, относится кон­центрация токсического вещества, которая должна быть до­статочной для развития приспособительной, но не чрезмер­ной реакции организма. В реакции организма на хрониче­ское воздействие химического вещества можно выделить 3 фазы: первичную реакцию, развитие привыкания и срыв привыкания с выраженной симптоматикой отравления.

В начальной фазе развивающиеся симптомы непостоянны, обычно легко компенсируются, не отличаются специфично­стью. Обращают на себя внимание повышенная возбуди­мость нервной системы, неустойчивость нейрорегуляторных механизмов и часто активация функций щитовидной железы.

Во второй фазе состояние организма внешне наиболее бла­гополучное, но оно периодически прерывается симптомами отравления, что связано с ослаблением компенсаторно-за­щитных механизмов вследствие перенапряжения или дейст­вия дополнительных факторов (сопутствующее заболевание и др.). С течением времени обострения повторяются чаще, становятся длительнее и завершаются переходом в третью фазу — фазу выраженной симптоматики хронического отрав­ления.

При оценке влияния привыкания на токсичность вещества следует учитывать развитие повышенной резистентности к одним лекарствам после повторного воздействия других. Этот эффект наблюдается при приеме лекарственных средств, по­чивших название «адаптогенов» (витамины, элеутерококк, женьшень), способных уменьшать реакцию на стрессорные воздействия. Более того, сами стрессорные воздействия в оп­ределенной мере могут увеличивать устойчивость организма ко многим факторам окружающей среды, в том числе хими­ческим.

В токсикологии повышенная резистентность часто разви­вается при повторных и "хронических воздействиях химиче­ских факторов, по интенсивности не являющихся стрессорными. По предложению Н.В. Лазарева (1959) это состоя­ние названо неспецифической повышенной сопротивляемостью. Характерными отличиями СНПС от общего адаптационного синдрома (по Н. Selye) является его большая дли­тельность (до нескольких лет) и отсутствие повышения ак­тивности гипофизарно-адреналовой системы.

Для объяснения механизма привыкания к химическим влияниям окружающей среды предложены 3 основные теории.

Согласно первой метаболической теории длительно воздей­ствующие на организм вещества становятся постоянными участниками тканевого обмена и тем самым теряют чуже­родные признаки. Соответственно утрачивается защитная реакция на них.

По второй теории, ферментативной, в организме могут синтезироваться специальные, так называемые индуцирован­ные ферменты, способные быстро расщеплять различные ксенобиотики. Известно о выработке особого фермента табуназы при длительном введении в организм малых доз табуна.

Третья теория, иммунологическая, основана на эксперимен­тально установленной способности организма вырабатывать антитела к различным чужеродным веществам, даже небел­ковой природы, которые связываются ими. Периоды адапта­ции и сенсибилизации, наблюдаемые при длительном воздей­ствии токсического вещества, объясняются изменениями со­держания антител в кровяном русле.

**2.19. СОВМЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**

При совместном воздействии нескольких вредных для ор­ганизма веществ, возможно независимое действие токси­ческих веществ и синергическое действие, усиливающее общий токсический эффект. Например, концентрация в кро­ви препаратов психотропного действия (барбитураты, мор­фин, мепробамат, имипрамин), приводящая к смерти, при их сочетании с алкоголем снижается более чем в 2 раза. Анта­гонистическое действие уменьшает или ликвидирует ожида­емый токсический эффект. Примером могут быть антидотные взаимодействия между эзерином и атропином. Совместное действие, приводящее к извращению токсического эффек­та ядов, наблюдается при совместном приеме амитриптилина и тирамина, содержащегося в сухом вине и пиве.

Для количественной оценки токсического эффекта несколь­ких ядов в экспериментальной токсикологии употребляется термин «аддитивность». Если комбинационный эффект равен сумме эффектов отдельных веществ, то его следует считать аддитивным. Если действие смеси веществ слабее, то оно считается «менее чем аддитивным», а если сильнее — «бо­лее чем аддитивным». Последнее понятие интересует токси­кологов при обосновании ПДК вредных веществ.

Изменение токсичности смеси различных препаратов объ­ясняется изменением условий адсорбции и взаимодействием с рецепторами (атропин + эзерин), изменением биотранс­формации, в частности барбитураты увеличивают скорость ферментного расщепления антикоагулянтов дикумаринового ряда; изменением путей и способов экскреции, например, токсичность солей лития повышается при гипонатриемии, вызванной приемом диуретиков [Лакин К.М. и др., 1981]. Таким образом, изменения токсичности смеси различных препаратов следует всегда учитывать при сочетанных от­равлениях для правильной оценки их токсических концентраций в крови и принятых доз.

**2.20. ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗМА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОЯВЛЕНИЯ ТОКСИЧНОСТИ**

Токсический эффект, как уже указывалось, есть результат взаимодействия двух основных факторов — организма и ток­сического вещества. Биологические особенности организма нередко играют ведущую роль.

Давно известна различная видовая чувствительность к ядам, что имеет значение при изучении токсичности в опытах на животных. Перенесение полученных данных на человека возможно только тогда, когда есть достоверные сведения о качественных и количественных особенностях чувствитель­ности различных видов животных к исследуемым ядам, а так­же об индивидуальных особенностях восприимчивости че­ловека к ядам.

Имеют значение также сложность и дифференцированность ЦНС, развитие и тренированность нервных регуляторных механизмов физиологических функций, размеры и масса тела, возраст и др. Установлено, что для многих токсических веществ связь токсичности с массой тела является линейной (так называемое определяющее правило мас­сы тела). Снижение массы тела обычно вызывает повыше­ние токсичности большинства вредных веществ. Заметна и роль питания, дефицит которого неблагоприятно сказывает­ся на течении отравлений. Голодание ведет к быстрому на­рушению многих звеньев естественной детоксикации, в частности синтеза глюкуроновых кислот, имеющих основное зна­чение в реализации процессов конъюгации.

У людей пониженного питания снижена сопротивляемость хроническому действию многих промышленных ядов. Однако избыточное питание с большим содержанием липидов ведет к повышению токсичности, многих жирорастворимых ве­ществ, например хлорированных углеводородов, в связи с возможностью их депонирования в жировой ткани и задерж­кой в организме.

Имеет значение и физическая активность, которая, влияя на органы и системы организма, не может не отразиться на течении отравлений, но конечный итог этого влияния зави­сит от характера и интенсивности физической активности,степени утомления. Интенсификация окислительных процес­сов и возрастающая при физической активности потребность тканей в кислороде могут значительно увеличить токсичес­кую опасность ядов, вызывающих транспортную гемическую и тканевую гипоксию (например, окись углерода, нитриты, цианиды и др.) или при развитии летального синтеза (на­пример, метиловый спирт, этиленгликоль, фосфорорганические инсектициды).

Усиление ферментных процессов в организме способству­ет более быстрому обезвреживанию ядов, биотрансформа­ция которых связана с их окислением (например, этилового алкоголя). Известно усиление токсичности ядов при инга­ляционных отравлениях за счет увеличения легочной вентиляции и большого их поступления в организм за более короткое время (окись углерода, четыреххлористый углерод, сероуглерод и др.). Физически тренированные лица более устойчивы к действию многих вредных веществ.

Влияние половых различий на проявление и характер токсического эффекта изучено недостаточно. Имеются дан­ные о большей чувствительности женского организма к от­дельным органическим ядам, особенно при острых отрав­лениях. К хроническим отравлениям, например, металличе­ской ртутью, женский организм более устойчив. Влияние пола на формирование токсического эффекта не однозначно; к одним ядам более чувствительны мужчины (фосфорорганические соединения, никотин, инсулин), к другим — женщины (окись углерода, морфин, барбитал). Однако не вызывает сомнений повышенная опасность ядов во время беременно­сти и менструаций.

Влияние возраста на чувствительность организма к ядам различно; одни яды оказываются более токсичными для мо­лодых людей, другие — для пожилых; токсический эффект ряда ядов не зависит от возраста. Считают, что молодые и пожилые более чувствительны к токсическим веществам, чем люди среднего возраста, особенно при острых отравле­ниях, однако этот вывод во многом гипотетический. Проти­воречат этому мнению и данные по общей летальности при острых отравлениях у взрослых, составляющей около 8% и детей, составляющей около 0,5% [Лужников Е.А. и др., 1985]. Известны большая устойчивость детского организма (до 5 лет) к гипоксии и выраженная чувствитель­ность к ней подростков и юношей, а также стариков. При отравлениях токсическими веществами, вызывающими ги­поксию, эти различия особенно заметны. Определенные клинические данные по этой важной для клинической ток­сикологии проблеме представлены в главе 9.

Все указанные факторы проявляются на фоне большей или меньшей индивидуальной чувствительности к ядам, в ос­нове которой лежит «биохимическая индивидуальность». Значение половой, возрастной и индивидуальной чувствительности, равно как генетических, иммунных, гормональных и других факторов, подвержено неизбежному влиянию временного фактора, связанного с индивидуальными биоритма­ми, внутренними «биологическими часами». Наиболее выра­женными бывают колебания сезонные и суточные (или циркадианные).

Хорошо известны колебания различных функциональных показателей организма, которые имеют отношение к реакци­ям детоксикации. Например, с 15 до 3 ч в печени происходит накопление гликогена, а с 3 до 15ч гликоген утилизируется. Максимальное содержание сахара в крови наблюдаеся в 9 ч утра, а минимальное — в 18 ч. Внутренняя среда организма в первой половине суток, с 3 до 15 ч, имеет преимущест­венно кислую реакцию, а во второй половине, с 15 до 3 ч,— щелочную. Содержание гемоглобина в крови бывает макси­мальным в 11 —13 ч, минимальным — в 16—18 ч.

Если рассматривать токсический эффект как результат взаимодействия яда, организма и внешней среды, то нельзя не учитывать существенных различий в физиологическом состоянии организма, обусловленных биоритмами. При дей­ствии гепатотоксических ядов наиболее выраженного эффек­та, вероятно, следует ожидать в вечернее время (18—20 ч), когда содержание гликогена в гепатоцитах и са­хара в крови минимальное. Увеличения токсичности «кровя­ных ядов», вызывающих гемическую гипоксию, также следу­ет ожидать вечером.

Таким образом, изучение активности организма как функ­ции времени (биохронометрия) имеет прямое отношение к токсикологии, так как биоритмы, отражающие физиологи­ческие изменения организма, могут влиять на токсический эффект ядов.

При длительном воздействии лекарственных или других химических соединений на организм человека в субтоксиче­ской дозе возможно развитие идиосинкразии, сенсибилиза­ции и аллергии, а также состояния зависимости.

Идиосинкразия — своеобразная гиперреакция организ­ма на химический препарат, введенный в организм в субток­сической дозе, проявляется симптоматикой соответствующей токсическому действию этого препарата. Подобная повы­шенная чувствительность обусловлена генетическими меха­низмами, так как сохраняется в течение всей жизни человека.

Аллергическая реакция на данный препарат относится к типичным иммунологическим синдромам. Ее развитие воз­можно только в случае предварительной сенсибилизации, т.е. образования к данному препарату, выступающему в роли антигена, специальных антител.

Аллергическая реакция определяется не столько дозой воздействующего вещества, сколько состоянием систем ор­ганизма и проявляется типичными аллергическими симптомами (сыпь, кожный зуд, отеки, гиперемия кожи и слизис­тых оболочек и др.) независимо от вида препарата вплоть до анафилактического шока. Наиболее выраженными антиген­ными свойствами обладают вещества, вступающие в связь с белками плазмы.

В литературе часто встречаются термины «побочное дей­ствие лекарств» и «лекарственная болезнь» для обозначения поражений, вызванных фармакологическими средствами в терапевтических дозах. Патогенез этих поражений различен и включает наряду с прямыми побочными явлениями, выз­ванными непосредственным фармакологическим действием, и вторичными его эффектами идиосинкразию, аллергические реакции и относительную передозировку лекарств. Передо­зировка лекарств имеет прямое отношение к клинической токсикологии.

В зависимости от химических препаратов (токсикомания) различают психический и физический варианты. В первом случае человек постоянно принимает препараты преимущественно наркотического действия с целью вызвать приятные или необыкновенные ощущения. Это становится необходимостью, человек вынужден продолжать прием без каких-либо медицинских показаний. Физический вариант токсикомании обязательно включает абстиненцию — бо­лезненное состояние с рядом тяжелых психосоматических расстройств, непосредственно связанных с прекращением приема данного препарата. Это состояние чаще раз­вивается при хроническом алкоголизме, морфинной и бар­битуровой зависимости. Развитие толерантности, пони­женной восприимчивости к данному препарату заставляет больного постоянно увеличивать его дозу для получения привычного эффекта.

На реализацию токсичности ядов влияет и общее состояние здоровья пострадавшего. Больные или перенес­шие тяжелое заболевание, ослабленные люди значительно тяжелее переносят любое отравление. У лиц с хроническими заболеваниями нервной, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, острые отравления чаще закан­чиваются смертью. Особенно это касается страдающих заболеваниями выделительных органов, когда небольшая токсическая доза яда может стать смертельной. Напри­мер, у больных хроническим гломерулонефритом даже нетоксические дозы нефротоксических ядов (сулема, этиленгликоль и др.) вызывают острую почечную недо­статочность.

Подобное повышение токсичности химических препара­тов на фоне острых или хронических заболеваний соот­ветствующих им по избирательной токсичности органов или систем организма мы называем «ситуационной токсич­ностью». Она имеет широкое распространение в клинической токсикологии.

**2.21. КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЯДОВ И ДРУГИХ ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ**

Влияние окружающей среды на развитие отравления гораздо шире, чем свойственное химическим соединениям специфическое токсическое действие. Особенно это заметно при производственных отравлениях, которые обычно раз­виваются при сочетанном воздействии многих неблагоприятных факторов окружающей среды (высокая или низкая температура, необычная влажность, вибрация и шум, различного рода излучения и др.).

Одновременное воздействие вредных веществ и повы­шенной (или пониженной), температуры, как правило, усиливает и ускоряет токсический эффект. Вероятно, это связано в первую очередь с изменением функционального состояния организма при высокой температуре, нарушением терморегуляции, потерей жидкости и уменьшением общего объема распределения гидрофильных ядов, уско­рением кровообращения и транспортировки ядов. При низкой температуре снижается скорость биохимических процессов, особенно ферментных, имеющих особое зна­чение для биотрансформации ядов, которая соответст­венно замедляется. Таким образом, одновременное воздей­ствие на организм вредных веществ и резко измененной температуры окружающей среды приводит к суммированию их биологических эффектов, что называют «синдромом взаимного отягощения». Этот синдром развивается при строго определенных условиях, достаточно высокой или низкой температуре, токсической дозе ядов.

Повышенная влажность воздуха может усиливать ток­сичность тех ядов, которые вступают в химическое и фи­зико-химическое взаимодействие с влагой воздуха и ды­хательных путей и вызывают ингаляционные отравления. Например, раздражающий эффект окислов азота усили­вается вследствие повышенного образования во влажной среде капелек азотной и азотистой кислот.

Изменения барометрического давления (гипо- и гипер­бария) способны вызвать резкие сдвиги многих физио­логических функций организма, что ведет к усилению ток­сического эффекта ядов, развитию синдрома взаимного отягощения. Например, в условиях высокого давления заметно усиливается токсичность многих пестицидов, окиси углерода, алкоголя и наркотических средств. Вероятно, это связано с усилением гипоксической гипоксии, свойственной токсическому эффекту этих ядов. Дальнейшая разработка этих вопросов особенно важна в связи с ши­рокой программой океанографических исследований и ос­воением космического пространства.

Шум и вибрация при постоянном и интенсивном воз­действии приводят к усилению токсичности и ускорению развития отравления многими, в первую очередь про­мышленными, ядами — дихлорэтаном, окисью углерода и др.

Сведения о комбинированном воздействии ядов и лу­чистой энергии не столь определенны. Наиболее распро­странено воздействие ультрафиолетовой радиации, которая является элементом естественного окружения человека. Некоторое усиление окислительных процессов, свойственное умеренному воздействию ультрафиолетового облучения, снижает токсичность многих ядов, например этилового алкоголя, вследствие их ускоренного разложения. Однако если данное токсическое вещество подвержено в орга­низме летальному синтезу, то его токсичность будет воз­растать (например, метиловый спирт, этиленгликоль). Отрицательное действие большой дозы ультрафиолетовых лучей очевидно и обычно усиливается высокой температурой окружающего воздуха.

В связи с расширением атомной энергетики все большее внимание привлекает комбинированное воздействие про­мышленных вредных веществ и ионизирующей радиации.

Острые отравления ядами с быстрым развитием гипоксического состояния (наркотики, цианиды, окись углерода и др.) вызывают ослабление одновременного и последо­вательного воздействия ионизирующей радиации. Напро­тив, тиоловые яды (соединения тяжелых металлов и мышья­ка), блокирующие сульфгидрильные группы белков, уси­ливают радиационное воздействие, т.е. проявляют радио-сенсибилизирующие свойства.

Таким образом, любое отравление является резуль­татом сложного взаимодействия между организмом, ядом и многими условиями внешней среды. Каждый из указан­ных выше основных и дополнительных факторов сложен и изменчив в количественном, качественном отношении и во времени. Результат взаимодействия таких сложных пере­менных не может быть однозначным и постоянным, поэтому его всегда следует рассматривать с вероятностной точки зрения. В связи с этим в клинической токсикологии осо­бенно актуален известный принцип внутренней медицины — лечить не болезнь, а больного.

*Глава 3*

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

**3.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОВ И ОТРАВЛЕНИЙ**

Классификация ядов и отравлений имеет большое значение в клинической токсикологии, поскольку в процессе диагнос­тики острых отравлений необходимо прежде всего опреде­лить принадлежность яда к токсикологической группе и установить вид отравления. Выделяют классификацию ядов как химических соединений, вызвавших отравление, и классификацию отравлений как заболеваний химической этиологии.

В народном хозяйстве и быту используется много хи­мических веществ, их биологическое действие разнообразно. Предложенные классификации делятся на две основные группы: общие, основанные на принципе, пригодном для всех химических веществ, и специальные, отражающие связь между отдельными физико-химическими или другими признаками веществ и проявлениями токсичности этих веществ.

Наиболее широко используется следующая классифика­ция токсических веществ, отражающая их практическое применение.

1. Промышленные яды, используемые в производстве: органические растворители (дихлорэтан), топливо (метан, пропан, бутан), красители (анилин), хладагенты (фреон), химреагенты (метиловый спирт), пластификаторы и др.

2. Ядохимикаты, используемые для борьбы с вредителями сельскохозяйственных культур: хлорорганические пестициды (гексахлоран, полихлорпинен), фосфорорганические инсек­тициды (карбофос, хлорофос, фосфамид, трихлорметафос-3, метил меркаптофос), ртутьорганические вещества (гранозан), производные карбаминовой кислоты (севин).

В зависимости от назначения ядохимикатов (пестицидов) различают: инсектициды — уничтожающие насекомых; акарициды — уничтожающие клещей; зооциды — уничто­жающие грызунов; фунгициды — уничтожающие грибы; бактерициды — уничтожающие бактерии; гербициды — гу­бительно действующие на растения. К гербицидам отно­сятся также дефолианты (для удаления листьев растений) и дессиканты (для высушиваний растений); репелленты — отпугивающие насекомых.

3. Лекарственные средства.

4. Бытовые химикаты, используемые в виде пищевых до­бавок (уксусная кислота); средств санитарии, личной гигиены и косметики; средств ухода за одеждой, мебелью, автомобилем.

5. Биологические растительные и животные яды, которые содержатся в растениях и грибах (аконит, цикута), жи­вотных и насекомых (змеи, пчелы, скорпионы).

6. Боевые отравляющие вещества (БОВ) (зарин, иприт, фосген, синтетические яды военной химии).

Химическая классификация предусматривает деление всех химических веществ на органические и неорганические и элементо-органические. По принятой химической номен­клатуре определяются класс и группа этих веществ.

Общее признание получала гигиеническая классификация ядов, предложенная С.Д. Заугольниковым и сотр. (1967), в основу которой положена количественная оценка токсической опасности химических веществ на основе экспери­ментально установленной смертельной дозы (CL50, DL50) и ПДК. По этой классификации токсическое вещество соответствует определенному разряду токсичности, характе­ризующему его большую или меньшую опасность (табл. 2).

Таблица 2

**Гигиеническая классификация ядов**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Степень (разряд) токсичности | Ингаляционный путь | | Энтеральный |
| CL50, мг/л | ПДК мг/м3 | DL50, мг/кг |
| I. Чрезвычайно токсичные | 1 | 1 | 15 |
| II— III. Высокотоксичные | 1 — 10 | 10 | 15—150 |
| IV— V. Умеренно токсичные | 11—40 | 100 | 151 — 1500 |
| VI— VIII. Малотоксичные | 40 | 100 | 1500 |

**Токсикологическая классификация ядов**

|  |  |
| --- | --- |
| Общее токсическое воздействие | Токсические вещества |
| Нервно-паралитическое действие (брокхоспазм, удушье, судороги и параличи) | Фосфорорганические инсектици­ды (хлорофос, карбофос), нико­тин, анабазин, БОВ (виикс, за­рин) |
| Кожно-резорбтивное действие (местные воспалительные и не­кротические изменения в сочета­нии с общетоксическими резорбтивными явлениями) | Дихлорэтан, гексахлоран, БОВ (иприт, люизид), уксусная эс­сенция, мышьяк и его соедине­ния, ртуть (сулема) |
| Общетоксическое действие (гипоксические судороги, кома, отек мозга, параличи) | Синильная кислота и ее произ­водные, угарный газ, алкоголь и его суррогаты, БОВ (хлорциан) |
| Удушающее действие (токсичес­кий отек легких) | Окислы азота, БОВ (фосген, ди­фосген) |
| Слезоточивое и раздражающее действие (раздражение наруж­ных слизистых оболочек) | Хлорпикрин, БОВ (си-эс, адам­сит и др.), пары крепких кислот и щелочей |
| Психотическое действие (нару­шение психической активности, сознания) | Наркотики (кокаин, опий), атро­пин, БОВ (би-зет, LSD — диэтиламид лизергиновой кислоты) |

**Классификация ядов по избирательной токсичности**

|  |  |
| --- | --- |
| Избирательная токсичность | Токсические вещества |
| *Сердечные яды* Кардиотоксическое действие — нарушение ритма и проводимости сердца, токсическая дистрофия миокарда | Сердечные гликозиды (дигита­лис, дигоксин, лантозид), трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин), растительные яды (аконит, чеме­рица, заманиха, хинин), живот­ные яды (тетродотоксин), соли бария, калия |
| *Нервные яды* Нейротоксическое действие — нарушение психической актив­ности, токсическая кома, токси­ческие гиперкинезы и параличи | Психофармакологические сред­ства (наркотики, транквилизато­ры, снотворные), фосфорорганические соединения, угарный газ, производные изониазида (туба-зид фтивазид), алкоголь и его суррогаты |
| *Печеночные яды* Гепатотоксическое действие — токсическая гепатопатия | Хлорированные углеводороды (дихлорэтан), ядовитые грибы (бледная поганка), фенолы и альдегиды |
| *Почечные яды* Нефротическое действие — ток­сическая нефропатия | Соединения тяжелых металлов, этиленгликоль, щавелевая кис­лота |
| *Кровяные яды* Гематотоксическое действие — гемолиз, метгемоглобинемия | Анилин и его производные, ни­триты, мышьяковистый водород |
| *Желудочно-кишечные яды* Гастроэнтеротоксическое дейст­вие — токсический гастроэнтерит | Крепкие кислоты и щелочи, сое­динения тяжелых металлов и мышьяка |
| *Легочные яды*Пульмонотоксическое действие — токсический отек, фиброз легких | Паракват, окислы азота, фосген |

Наибольшее значение для клинической токсикологии имеет разделение химических веществ по токсическому действию на организм (токсикологическая классификация). Однако токсикологическая классификация ядов имеет об­щий характер и необходимо уточнение их избирательной токсичности, что имеется в классификации ядов по этому признаку. Избирательное токсическое действие ядов не отражает всего многообразия клинических проявлений, а лишь указывает на главную опасность для определен­ного органа или системы организма — основного места ток­сического воздействия.

Тяжелые острые отравления сопровождаются кислород­ным голоданием организма. Н. А. Сошественский (1933) предложил разделить яды в зависимости от типа вызыва­емого ими кислородного голодания для целенаправленной диагностики и специфической терапии. Такая классификация приведена в главе 6.

Патофизиологические механизмы кислородного голодания обычно вызваны молекулярными реакциями ядов с опре­деленными внутриклеточными ферментными системами. Сущность этих патохимических реакций раскрыта далеко не в каждом случае отравлений, но постепенное накопле­ние знаний в этой области позволяет приблизиться к решению ее конечной задачи — выяснению молекулярной основы действия ядов. Примерная патохимическая класси­фикация ядов (по А.А. Покровскому, 1962) представлена в главе 2.

Другие классификации ядов основаны на специфике био­логического последствия отравлений (аллергены, тератогены, мутагены, супермутагены, канцерогены) и его выражен­ности (сильные, средние и слабые канцерогены).

Классификация отравлений как заболеваний химической этиологии основана на трех ведущих принципах: этиопато-генетическом, клиническом и нозологическом. Отравления различаются по причине и месту их возникновения.

Случайные отравления развиваются вследствие самоле­чения и передозировки лекарственных средств (например, обезболивающих или снотворных), в результате ошибоч­ного приема одного лекарства вместо другого, а также при несчастных случаях (взрыв, утечка ядовитого вещества) на химическом производстве или в быту (например, при по­жаре).

Преднамеренные отравления связаны с осознанным при­менением токсического вещества с целью самоубийства (суицидальные отравления) или убийства (криминальные отравления). В последнем случае возможны и несмертель­ные отравления, обычно психотропными средствами, для приведения потерпевшего в беспомощное состояние (в целях ограбления, изнасилования и др.).

Большинство суицидальных отравлений носит демонстра­тивный характер, когда пострадавший на самом деле не стремился к самоубийству, а пытался лишь привлечь к себе внимание окружающих для получения каких-либо благ (любовные конфликты, семейные ссоры). В настоящее время в мире регистрируется в среднем около 120 несмер­тельных и 13 смертельных суицидальных отравлений на 100000 жителей, что представляет собой социально-психи­атрическую проблему. Психические заболевания являются причиной 10—15% суицидальных отравлений.

Отравления различаются по месту их возникновения. Производственные (профессиональные) отравления разви­ваются вследствие воздействия промышленных ядов не­посредственно на предприятии или в лаборатории при авариях или грубом нарушении техники безопасности при работе с вредными веществами. Бытовые отравления —наиболее многочисленные, они развиваются в быту при неправильном использовании или хранении лекарственных средств, домашних химикатов, при избыточном приеме алкоголя и его суррогатов.

**Классификация отравлений по причине и** месту **их возникновения**

I. Случайные отравления

1. Производственные.

2. Бытовые:

а) самолечение;

б) передозировка лекарств;

в) алкогольная или наркотическая интоксикация.

3. Медицинские ошибки.

II. Преднамеренные отравления

1. Криминальные:

а) с целью убийства;

б) как способ приве­дения в беспомощное состояние.

2. Суицидальные.

В медицинской практике широко используется класси­фикация экзогенных отравлений, основанная на способах поступления токсического вещества в организм, что опре­деляет первую помощь. Бытовые отравления чаще пероральные. К ним относится большая группа пищевых отрав­лений. Среди производственных отравлений преобладают ингаляционные. Кроме того, часто отмечаются перкутанные (чрескожные) отравления.

Инъекционные отравления обусловлены парентеральным введением яда, например при укусах змеями и насекомыми, полостные отравления — попаданием яда в прямую кишку, влагалище, наружный слуховой проход. При отравлении имеет значение источник токсического вещества. В частности, отравления, вызванные поступлением яда из окру­жающей среды, называют экзогенным в отлитие от эндо­генных, обусловленных токсическими метаболитами, ко­торые могут образовываться и накапливаться в организме при различных заболеваниях, чаще связанных с наруше­нием функции почек и печени.

Отравления лекарствами соответственно получили назва­ние лекарственных (медикаментозных), промышленными ядами — промышленных, алкоголем — алкогольных. Клиническая классификация отравлений предусматри­вает особенности их клинического течения. Острые отравления возникают при однократном поступлении в организм яда и характеризуются острым началом и выраженными специфическими симптомами. Хронические отравления раз­виваются при длительном, часто прерывистом поступлении ядов в малых, субтоксических дозах, когда заболевание начинается с неспецифических симптомов, отражающих нарушение функций преимущественно нервной или эндо­кринной системы. Выделяют и более редкие подострые отравления, когда при однократном введении яда в организм клиническое развитие отравления замедлено.

По тяжести определяют легкие, средней тяжести, тяже­лые, крайне тяжелые и смертельные отравления, что зави­сит от выраженности клинической симптоматики и в мень­шей степени от дозы яда. Развитие осложнений, таких как пневмония, острая почечная и печеночная недостаточность, ухудшает прогноз отравления. Осложненные отравления относятся к категории тяжелых.

В клинической токсикологии принято выделять нозоло­гические формы отравлений, вызванных веществами раз­личной химической структуры, но имеющих единый патоге­нез, идентичные клинические проявления и патоморфологическую картину. Нозологическая классификация учитывает химическое вещество, вызвавшее отравление (например, отравление метиловым спиртом, мышьяком, угарным газом), или группу веществ (например, отравление барбитуратами, кислотами, щелочами). Используется и название целого класса веществ (отравление ядохимикатами, лекарствами) и учитывается их происхождение (отравление раститель­ными, животными или синтетическими ядами).

**3.2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ОТРАВЛЕНИЙ**

Диагностика острых экзогенных отравлений включает:

— методы клинической диагностики, основанные на данных анамнеза, результатах осмотра места происшествия и изу­чении клинической картины заболевания для выделения специфических симптомов отравления;

— данные лабораторной токсикологической диагностики, качественное и количественное определение (идентифика­ция) токсических веществ в биологических средах организма (в крови, моче, спинномозговой жидкости);

— патоморфологическую диагностику, обнаружение специ­фических посмертных признаков отравления (проводится судебно-медицинскими экспертами).

**3.3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

Клиническая диагностика острых отравлений направлена на выявление симптомов воздействия вещества или группы веществ, близких по физико-химическим свойствам по принципу их избирательной токсичности. Например, при оглушении, коме, возбуждении и прочих проявлениях энцефалопатии следует предполагать отравление медикамен­тами психотропного действия (наркотики, барбитураты, нейроплегики).

Диагноз «отравление неизвестным ядом» не имеет практической ценности, так как не позволяет проводить целенаправленную терапию. В большинстве случаев ост­рых отравлений при внимательном изучении клинической симптоматики, анамнеза или сведений с места происшест­вия можно ориентировочно установить вид токсического вещества, вызвавшего отравление (алкоголь, снотворные, прижигающие жидкости и др.). Это имеет большое зна­чение для последующей лабораторной или, в случае смерти пострадавшего, судебно-химической и патоморфологической диагностики.

Для клинической диагностики острых отравлений боль­шое значение имеют анамнез и сведения с места проис­шествия. Следует учитывать, что острые отравления отно­сятся к несчастным случаям, которые имеют совершенно определенное время и место. Уточнение этих параметров может оказаться решающим не только в определении диагноза, но и в назначении лечебных мероприятий. На­пример, если с момента принятия внутрь снотворных средств (барбитураты) прошло более 3 ч, а пострадавший находится в полном сознании, то в связи с токсикокинетическими особенностями этих препаратов можно гарантировать отсутствие симптомов отравления в ближайшем будущем и не проводить никаких лечебных мероприятий. Напротив, если более 3 ч тому назад пострадавший принял даже малое количество фосфорорганических инсектицидов, то скрытый период при данном отравлении требует оставить его под наблюдением не менее чем на 6—8 ч и назна­чить профилактическое лечение.

Однако значение анамнестических данных не следует переоценивать, особенно при суицидальных отравлениях, когда пострадавшие могут скрывать время и вид принятого токсического вещества или просто не знать его точное название.

При диагностике острых отравлений, особенно у боль­ных в коматозном состоянии, важны тщательный осмотр места происшествия, обнаружение вещественных доказательств отравления (посуда из-под алкогольных напитков или суррогатов, упаковка от домашних химикатов или лекарств, запах химических веществ, характер рвотных масс). Лекарства и другие химические препараты должны быть направлены как вещественные доказательства вместе с больным по месту его госпитализации.

Таким образом, на месте происшествия необходимо установить причину отравления, выяснить по возможности вид токсического вещества, его количество и путь поступле­ния в организм, время отравления, концентрацию токсиче­ского вещества в растворе или дозу лекарственных препа­ратов. Эти сведения работники скорой помощи или другие лица, оказывающие первую помощь, должны сообщить врачу стационара, куда госпитализируется больной с острым отравлением.

Эти данные нужно обязательно отразить в истории бо­лезни, которая служит официальным источником сведений для следственных органов, расследующих случай отравле­ния.

Особое внимание месту происшествия и сбору вещест­венных доказательств уделяется при смертельных отрав­лениях, при смерти пострадавшего на месте происшествия. В указанных случаях эти функции выполняют следователь и судебно-медицинский эксперт.

**3.4. ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ (ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ) ДИАГНОСТИКА**

При установлении клинического диагноза отравления имеют значение методы инструментальной (функциональ­ной) диагностики.

Электроэнцефалография позволяет установить изменения биоэлектрической активности мозга для дифференциальной диагностики отравлений психо- и нейротропными токсиче­скими веществами, особенно у пострадавших в коматозном состоянии, а также определить тяжесть и прогноз интокси­кации.

Электрокардиография используется для оценки характера и степени токсического поражения сердца, диагностики нарушений ритма и проводимости.

Измерение основных параметров системной гемодинамики — ударного и минутного объемов крови, общего и удель­ного сопротивления сосудов — обязательное условие успеш­ной реанимации при серьезных нарушениях функции сер­дечно-сосудистой системы токсической этиологии. Предпочтение следует отдавать экспрессным и неинвазивным методам исследования гемодинамики. Это в первую очередь отечественный метод импедансной электроплетизмографии, основанный на измерении электрического сопротивления с последующим математическим или номографическим определением гемодинамических характеристик. Используют реоплетизмографы РПГ-202 и РПГ-203 и любые ре­гистраторы. Метод технически прост, атравматичен, годен для непрерывного контроля.

Инструментальная диагностика нарушений дыхания при острых отравлениях характеризует степень и вид гипок­сии — частого осложнения тяжелых отравлений, а также изменений кислотно-основного состояния крови (КОС).

Проводят оксигемометрию и спирографию, а также определение КОС микрометодом на рН-метре фирмы Аструп. Для экстренной диагностики и лечения химических ожогов верхних дыхательных путей и ателектазов приме­няется фибробронхоскопия.

Рентгенологическое исследование легких показано при пневмонии.

Инструментальная диагностика поражения органов брюшной полости используется для оценки степени и вида химического ожога пищевода и желудка (экстренная эзофагогастродуоденоскопия). Эти исследования проводят в первые 2—3 дня после отравления и в последующие 3— 4 нед, во время рубцового процесса и деформации этих органов с нарушением прохождения пищи.

В экстренной диагностике токсического поражения пе­чени и почек существенное значение имеют радионуклидные методы.

**3.5. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА**

Лабораторная токсикологическая диагностика отравле­ний имеет 3 основных направления: 1) специфические ток­сикологические исследования для экстренного обнаружения токсических веществ в биологических средах организма; 2) специфические исследования с целью определения характерных изменений биохимического состава крови; 3) неспе­цифические биохимические исследования для диагностики тяжести токсического поражения функции печени, почек и других систем.

Инструментальные экспресс-методы определения токси­ческих веществ в биологических средах организма (кровь, моча, спинномозговая жидкость, диализирующие растворы) должны давать результаты в максимально короткие сроки (1—2 ч) и обладать достаточной точностью (±10%) и специфичностью. Этим требованиям отвечают тонкослойная хроматография, газожидкостная хроматография, спектрофотометрия и др. Выбор метода диктуется в основном физико-химическими свойствами токсических веществ, вы­зывающих отравление, а также способами их извлечения из биологической среды, представленной на исследование.

Газожидкостная хроматография обладает высокой спе­цифичностью и чувствительностью. Результат анализа полу­чается быстро (10—15 мин). Для исследования достаточно малых количеств материала метод сравнительно прост, его результаты объективны. Газожидкостная хроматография выполняется на аппаратах серии «Цвет», допускает ка­чественное и количественное определение ряда летучих токсических веществ, таких как этиловый алкоголь и не­которые его суррогаты (спирты C1—C5, хлорированные углеводороды, фосфорорганические инсектициды и др.).

Применение современных методов химико-токсикологи­ческого анализа в клинике, позволяет осуществлять систе­матический контроль за выведением токсических веществ из организма, проводить сравнительные исследования кон­центрации токсических веществ и их метаболитов. Для быстрого выполнения лабораторного анализа указывают клинические признаки отравления и предполагаемое токсическое вещество (барбитураты, фенотиазины, хлорирован­ные углеводороды и др.) В противном случае лабораторный поиск токсического вещества занимает много времени.

Химико-токсикологическое исследование, проводимое в специальной лаборатории центра по лечению отравлений, выполняется в такой общей последовательности:

1. На догоспитальном этапе для химико-токсикологиче­ского исследования бригада скорой помощи собирает ве­щественные доказательства отравления на месте: медика­менты, подозрительные жидкости и др. Посуда с жидкостью транспортируется в закрытом виде, применение марлевых и ватных тампонов в качестве пробки недопустимо. Если остатки подозрительной жидкости находятся в стакане, то их следует перелить в чистую посуду. При промывании желудка у пострадавших с отравлением нераспознанного вида первую порцию промывных вод (100—150 мл) необ­ходимо собрать во флакон с пробкой и доставить вместе с больным в стационар.

При подозрении на отравление веществами, имеющими короткую токсикогенную фазу (угарный газ), необходимо взять кровь.

2. В стационаре до начала инфузионной терапии отбира­ют пробы крови и мочи. Для взятия крови используют чистые флаконы из-под антибиотиков с резиновыми проб­ками, куда заранее добавляют гепарин (1 капля на 5 мл крови).

3. В стационаре врач-токсиколог ведет поиск токсическо­го вещества на основании клинической симптоматики, инструментальных данных и вещественных доказательств.

4. Выделение токсического вещества из биологического материала является основным этапом химико-токсикологи­ческого анализа. С этой целью применяются следующие методы:

а) экстракция ядов органическими растворителями (барби­тураты, алкалоиды, фосфорорганические инсектициды), в некоторых случаях необходима очистка выделенных веществ с помощью реэкстракции и тонкослойной хроматографии;

б) дистилляция (спирты, органические растворители и др.);

в) минерализация (металлы);

г) деструкция (тяжелые металлы и др.).

5. Следующий этап химико-токсикологического ана­лиза — доказательство присутствия токсического вещества в биологическом материале с помощью химических реак­ций или инструментальными методами (тонкослойная и газожидкостная хроматография, спектрофотометрия).

6. Количественное определение токсических веществ в материале с помощью газожидкостной хроматографии.

7. При химико-токсикологическом анализе неизвестного яда сначала исследуют пробы мочи с помощью хроматографии щелочных, нейтральных и кислых извлечений (при определении медикаментозных препаратов), летучих ве­ществ (при определении алкоголя и его суррогатов), а так­же используют химические реакции. При обнаружении токсических веществ какой-либо группы проводится коли­чественное определение. Такой путь химико-токсикологи­ческого анализа наиболее часто применяется при лабораторной диагностике отравлений у детей, когда клини­чески нераспознанные токсические вещества встречаются нередко.

Окончательный диагноз отравления ставит врач-токси­колог на основании результатов химико-токсикологического анализа и данных клинического обследования больных с обязательным учетом результатов специфических и неспе­цифических биохимических исследований.

Примером специфических изменений может служить, появление характерной шоколадной окраски крови, свя­занной с развитием метгемоглобинемии при отравлении кровяными ядами, анилином и нитритами, а также сниже­ние активности холинэстераз крови при отравлении антихо-линэстеразными препаратами (фосфорорганические инсек­тициды).

Неспецифические биохимические исследования позволяют установить тяжесть поражения паренхиматозных органов. Например, определение в крови креатинина, его клиренса, мочевины, остаточного азота, основных электролитов от­ражает тяжесть токсического поражения почек.

**3.6. ОСОБЕННОСТИ ПОСМЕРТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОТРАВЛЕНИЙ**

Патоморфологическая диагностика отравлений, кроме судебно-медицинского вскрытия трупов и соответствующего патогистологического исследования, обязательно включает судебно-химический анализ трупного материала для по­смертной идентификации химического вещества, вызвавшего отравление.

Судебно-медицинские эксперты часто пользуются дан­ными прижизненного химико-токсикологического анализа, так как искусственная детоксикация (гемодиализ, гемосорбция и др.), а также реанимационные мероприятия продле­вают жизнь больного и смерть наступает в более позднем, соматогенном периоде заболевания, иногда через 1—2 нед. после отравления, когда токсического вещества в организме уже нет. Под влиянием новых методов интенсивного ле­чения изменилась и патоморфологическая картина острых отравлений [Пермяков Н.К., 1979].

Конкретные патоморфологические данные при острых отравлениях основных видов с учетом их патоморфоза приводятся при описании отдельных нозологических форм этой патологии.

**3.7. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

Острые отравления относятся к патологии, о которой судят по концентрации яда в крови, что необходимо для этиотропного лечения. Это определяет общую направлен­ность лечебных мероприятий на прекращение контакта с ядом и защиту от его вредного действия. Возникает необходимость экстренного поддержания жизнеспособности пораженных ядом систем организма или временного искус­ственного замещения их функций.

Таким образом, неотложная помощь при острых отрав­лениях включает ускоренное выведение токсических ве­ществ, применение специфической (антидотной) терапии, активной детоксикации, а также коррекции нарушенных функций организма.

Все методы активной детоксикации имеют характер этиотропного лечения и должны применяться при любом виде острых отравлений независимо от их тяжести. Наи­больший успех приносит активная детоксикация до полного распределения яда в организме на стадии резорбции при наивысшей его концентрации в крови.

При нарушении детоксикационной функции паренхима­тозных органов используют искусственную детоксикацию, возмещающую нанесенные отравлением потери.

Значение симптоматического лечения, увеличивается по мере нарастания тяжести отравления и позволяет ор­ганизму сохранить тот минимум жизнедеятельности, при котором возможна активная детоксикация. При развитии сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности реанимационные мероприятия определяют прогноз.

*Глава 4*

**ТОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

**4.1. ОБЩЕЕ ПОНЯТИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ**

В клинической картине острых отравлений много разно­образных психических, неврологических и соматовегетативных симптомов. Они развиваются вследствие прямого токси­ческого воздействия ядов на различные структуры централь­ной и периферической нервной системы (экзогенный ток­сикоз) или в результате поражения паренхиматозных орга­нов и систем организма, ответственных за детоксикацию (эндогенный токсикоз).

При острых отравлениях преобладают нарушения психи­ческой активности, которые развиваются в определенной форме, последовательности и направленности.

Снижение и повышение психической активности могут чередоваться в зависимости от вида, тяжести и периода отравления. Например, при отравлении барбитуратами в легких случаях выявляется оглушенность. При отравлениях средней тяжести оглушенность сменяется сомнолентностью или психомоторным возбуждением, а при тяжелых отравле­ниях развивается кома. При выходе из коматозного состоя­ния вновь отмечается психомоторное возбуждение с после­дующей сонливостью.

Наиболее тяжелым клиническим проявлением психонев­рологических расстройств при острых отравлениях остается токсическая кома или острый интоксикационный психоз, которые относятся к критическим состояниям и требуют незамедлительного и интенсивного лечения. Почти у всех больных с тяжелыми психоневрологическими расстройства­ми в периоде реконвалесценции наблюдается астения с явлениями раздражительной слабости, эмоциональной лабильности, повышенной утомляемости, снижением аппе­тита. Длительность астении обусловлена не только видом и тяжестью интоксикации, но и развитием осложнений (пневмония, нефропатия и др.).

**4.2. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ**

При токсическом поражении нервной системы необходимо тщательное психоневрологическое обследование.

Объективным методом распознавания нарушений функ­ции ЦНС является электроэнцефалография. Регистрация изменений биоэлектрической активности мозга в сопоставлении с клинической симптоматикой и лабораторной токси­кологической диагностикой способствует определению этиологии коматозного состояния, тяжести поражения ЦНС и прогноза заболевания. Рекомендуется использовать 4- или 8-канальный электроэнцефалограф, надежно экранирован­ный от возможных помех в условиях работы в реанимационном зале.

Биопотенциалы отводятся с помощью 6 игольчатых электродов биполярным способом (лобно-височные и височно-затылочные отведения с обеих сторон). Обычно при­меняют стандартное усиление (10 мм—100 мкв), а также фильтры в пределах пропускаемости от 2 до 30 Гц. Скорость движения бумажной ленты — 30 мм/с.

При анализе ЭЭГ следует учитывать амплитуду кривой, полярность (фазу волнового потенциала), форму волн, их частоту и длительность, синхронизацию и десинхронизацию, доминирующие ритмы, периоды электрического молчания. При помощи курвиметра измеряется частотный индекс альфа-, бета-, тета- и дельта-активности на участке кривой, свободной от различных помех. Результаты частотного ана­лиза раздельно для каждого отведения в симметричных отделах полушарий мозга усредняются. Исследование ЭЭГ необходимо проводить в динамике, до начала лечения и в процессе детоксикации.

Существуют методы быстрой обработки ЭЭГ данных на микрокалькуляторе или ЭВМ, но возможна и визуальная оценка кривых биоэлектрической активности.

**4.3. ТОКСИЧЕСКАЯ КОМА**

Кома чаще развивается при отравлении токсическими веществами наркотического действия, угнетающими ЦНС.

Определенные концентрации наркотических веществ вы­зывают состояние наркоза, т.е. снижение возбудимости, неподвижность и понижение всех жизненных функций.

К настоящему времени предложены различные теории наркотического действия, связывающие его с физико-хими­ческими свойствами наркотиков, высокой растворимостью этих веществ в жирах и липидах нервной ткани, пониже­нием поверхностного натяжения клеточной мембраны нерв­ных клеток, накоплением в них метаболитов и т. д. Счи­тается, что в основе наркотического действия лежит спо­собность наркотических веществ изменять проницаемость клеточных мембран для разных ионов в зависимости от того, в каком состоянии находится клетка. Имеет значение и повышенное сродство токсических веществ к липидам или белкам, что способствует растворению или внедрению этих веществ в липопротеиновые комплексы мембран и измене­нию ее свойств, в частности проницаемости для ионов. Нельзя исключить и влияние адсорбции молекул токсических веществ на мембране, связь этих молекул с молекулами воды и конформационных изменений структуры самой мембраны. Неоднородные по свойствам и строению мембра­ны нервных клеток и синапсов обладают определенной избирательностью в отношении действия различных токси­ческих веществ наркотического действия.

При воздействии наркотических веществ снижается потребление кислорода мозговой тканью. Кора головного мозга наиболее чувствительна к гипоксии, поэтому человек быстро теряет сознание. Продолговатый и спинной мозг менее чувствителен к дефициту кислорода, что обеспечивает на определенное время достаточную функцию вегетативных центров нервной системы.

Снижение потребления кислорода в ЦНС, по-видимому, связано с угнетением активности окислительно-восстанови­тельных процессов, так как расход кислорода не зависит от влияния наркотических веществ. Известно, что энергия, необходимая для поддержания нормальной деятельности мозга, образуется почти исключительно за счет окисления глюкозы. Нарушение энергетических процессов — ведущий патогенетический механизм нарушения активности ЦНС при воздействии токсических веществ экзогенного и эндо­генного происхождения.

В условиях гипоксии в мозговой ткани преобладает анаэробный путь метаболизма с накоплением молочной кислоты и развитием ацидоза, что ведет к нарушению структуры и функции головного мозга.

Развитие коматозного состояния с нарушением рефлек­торной деятельности наблюдается при отравлении ненарко­тическим токсическим веществом, при выраженной гипок­сии, например при экзотоксическом шоке.

Клинические проявления гипоксии мозга начинают раз­виваться при снижении объемного кровотока до 60% нормального, при этом артерии мозга расширяются, что приводит к относительному увеличению притока крови, а вены мозга сужаются и затрудняют отток крови, что способствует поступлению и утилизации кислорода. При большой длительности подобная компенсация облегчает развитие отека мозга.

В механизме нарушений микроциркуляции при ишемии мозга имеют значение отек эндотелия сосудов, изменения реологических свойств крови, образование конгломератов эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и крупных капель жира, закрывающих доступ крови в отдельные участки мозговой ткани. Таким образом возникают диссеминированные очаги отсутствия капиллярного кровотока с возможным некрозом нервных клеток даже при восстановлении общего кровообращения и устранении гипоксии, что указывает на большое значение ДВС-синдрома в патогенезе психоневрологических расстройств.

Наряду с наркотической токсической комой, с невроло­гической симптоматикой поверхностного или глубокого наркоза наблюдаются коматозные состояния с выраженной гиперрефлексией, гиперкинезами, судорожным синдромом или двигательным возбуждением. Судорожный синдром может быть результатом специфического воздействия ток­сического вещества (тубазид, стрихнин), но чаще разви­вается как результат тяжелых нарушений дыхания и глубо­кой гипоксии мозга.

Для токсической комы в ранней токсикогенной фазе характерны отсутствие стойкой очаговой симптоматики и быстрая динамика неврологических данных в ответ на уско­ренное выведение токсических веществ из организма и лик­видацию гипоксии.

Для токсической комы, вызванной токсическими вещест­вами определенной группы (например, барбитураты, салицилаты, фосфорорганические соединения и др.), характерна неврологическая симптоматика, связанная с избирательной токсичностью вещества.

Наиболее заметны в неврологической картине острых отравлений соматовегетативные нарушения: симметричные изменения величины зрачков, расстройства потоотделения с нарушением секреции слюнных и бронхиальных желез. При отравлении веществами, обладающими М-холиномиметическим свойством (фосфорорганические соединения, барбитураты, алкоголь и др.), развивается выраженный мускариноподобный синдром: миоз, резкая потливость, бронхорея и гипотермия, что свидетельствует о преобладании тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. При отравлении веществами холинолитического действия (алкалоиды белладонны, астматол, аэрон и др.) развивается атропиноподобный синдром: мидриаз, гипере­мия, сухость кожи и слизистых оболочек, гипертермия и психомоторное возбуждение (ониризм). Нарушаются функ­ции дыхания и сердечно-сосудистой системы. Большую опасность при тяжелых отравлениях представляют нару­шения нервно-мышечной проводимости в виде парезов или параличей (при отравлении фосфорорганическими соеди­нениями, хлоридом калия, мышьяком, триортокрезилфосфатом, курареподобными препаратами и др.). Раннее прояв­ление этих осложнений — миофибрилляции (при отравлении фосфорорганическими инсектицидами, пахикарпином, бро­мистым метилом и др.), которые сопровождаются выражен­ной мышечной слабостью («токсическая миастения»).

Необходимо помнить о возможности острого нарушения зрения вплоть до слепоты вследствие токсического неврита зрительного нерва при отравлении метиловым спиртом и хи­нином, появлении неясного зрения при выраженном миозе при отравлении фосфорорганическими соединениями или мидриазе (атропин, пахикарпин, никотин), нарушения «цветного зрения» (салицилаты, сантонин), нарушениях слуха при отравлении салицилатами, хинином и антибиоти­ками (стрептомицин, канамицин, мономицин, неомицин).

На соматогенной стадии острых отравлений неврологи­ческая симптоматика во многом предопределяется отеком мозга и нарушениями мозгового кровообращения. В па­тогенезе гипоксического повреждения мозга, кроме недоста­точной микроциркуляции, имеют значение избыточный тканевый ацидоз и повреждение клеточных мембран, обус­ловленные перекисным окислением липидов.

Некоторые расстройства, возникшие на токсикогепной стадии, например токсический неврит слухового и зри­тельного нервов, могут сохраняться на поздней стадии заболевания. При острых отравлениях фосфорорганическими инсектицидами и триортокрезилфосфатом, солями таллия, мышьяка, магния и снотворными средствами развиваются токсические полиневриты. Сначала обнаруживается по­ражение нижних конечностей — угасание ахиллова рефлек­са, нарушение чувствительности по типу «носков и перча­ток», затем развиваются вялые параличи с постепенным угасанием рефлексов. По морфологическим признакам различают преимущественно поражения тела нервной клет­ки, миелина и шванновских клеток аксона. Чаще разви­вается дистальная аксонопатия с тенденцией к проксимальному распространению. Большое значение в патогенезе токсических полиневритов имеет поражение кортико-спинальных и спиноцеребральных проводящих путей ЦНС.

**4.4. ИНТОКСИКАЦИОННЫЕ ПСИХОЗЫ**

При тяжелых формах экзогенных отравлений часто наблюдаются острые интоксикационные психозы с яркой, но проходящей (несколько часов или суток) психопатоло­гической симптоматикой.

Выделяют два вида психозов: первичные,, возникающие в токсикогенной фазе отравления, и вторичные — в сомато­генной фазе, как осложнение отравлений. Кроме того, после перенесенного отравления обостряется имевшееся ранее психическое заболевание.

К первичным психозам относят онирический синдром (при отравлении атропином, кокаином, мелипрамином и др.), эмоционально-гиперестетический (при отрав­лении тубазидом, этиленгликолем), психосенсорный (при отравлении фосфорорганическими соединениями), синдром оглушения (при отравлении барбитуратами и другими снотворными средствами).

К вторичным психозам относят кататоно-шизофренный синдром (при отравлении угарным газом), который проте­кает длительно (до нескольких месяцев). При отравлениях психотропными ядами развивается обнубиляция (ложное узнавание), сомноленция и сопор. Возможны другие психо­патологические расстройства (психовегетативные, пси­ховестибулярные, эпилептиформные) в периоде обнубиляции и сомноленции; галлюцинаторные явления отмечаются в периоде сомноленции, гиперкинетические — в периоде сопора.

После коматозного состояния на фоне оглушенности развивается психомоторное возбуждение с расстройствами сознания по типу астенической спутанности в виде дезо­риентировки в месте и времени, амнезии, гипногогических галлюцинаций, растерянности, неспособности концентриро­вать внимание, неправильного осмысления ситуации. У некоторых больных возможно патологическое просоночное состояние с полной дезориентацией, некоординированными движениями, неадекватными высказываниями и аффектив­ной напряженностью.

Таким образом, динамика психопатологических синдро­мов при острых отравлениях психотропными ядами обычно имеет следующий вид: психовегетативный синдром → психо­вестибулярный → психосенсорный → галлюцинаторный → гиперкинетический синдром → кома →подкорковое психо моторное возбуждение → патологическое просоночное сос­тояние → астеническая спутанность сознания или психо­органический синдром → астенический синдром.

##### Таблица 3

**Концентрационные пороги развития различных форм нарушения сознания при острых отравлениях**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Характеристика cознания | Концентрация в крови, мкг/мл | | | |
| Фенобарбитал | Дихлорэтан | Карбофос | хлорофос |
| Сознание ясное | 9,83+1,3 | 37,12±55,82 | 0,64+0,61 | 1,35+1,38 |
| Оглушение | 36,31 ±30,09 | 37,67±34,91 | 0,88 + 0,88 | 1,81+2,19 |
| Возбуждение на фоне оглушенности | 26,66+11,54 | 46,78±20,61 | 0,9 ±0,93 | 1,24 ±1,28 |
| Сопор | 30, 15± 16,38 | 42,37±32,55 | 1,45+1,41 | 1,95+ 6,14 |
| Поверхностная неосложненная кома | 43,92 ±33,82 | 90,33±66,51 | 1,33±1,11 | 1,81 ±1,96 |
| Поверхностная осложненная кома | 67,59 ±47,22 | 145,92±130,66 | 1,49±1,43 | 3,19 ±3,63 |
| Глубокая кома | 98,14 + 54,77 | 158,8±151,25 | 1,47±2,07 | 4,72+4,93 |
| Интоксикационный психоз | 15,00±1,92 | Следы | 0,62±0,65 | 2,07±2,18 |

Существуют переходные этапы этих состояний, когда симптомы смешиваются. Проводимое лечение может обус­ловить срыв указанного развития психопатологической симптоматики, она становится редуцированной [Чуркин Е.А., 1983].

У лиц, злоупотребляющих алкоголем, любое, даже лег­кое отравление может вызвать в соматогенной фазе тя­желый психоз по типу абстинентного синдрома, алкоголь­ного галлюциноза или делирия.

У больных с острыми психозами часто отмечаются неврологические расстройства: двусторонние нарушения черепных нервов (птоз и др.), разнообразные изменения мышечного тонуса, гиперкинезы, мозжечковые расстройства, изменения рефлекторной деятельности, а также преходящий судорожный и менингеальный синдромы.

**4.5. СИНДРОМ ТОКСИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ**

Некоторые психоневрологические расстройства в сома­тогенной фазе отравлений, протекающие длительно и тя­жело, объединяют термином «токсическая энцефалопатия», под которым подразумевается стойкое токсическое пора­жение головного мозга как клинико-анатомическое понятие. Наиболее известна психоневрологическая симптоматика токсической энцефалопатии при подострых и хронических отравлениях соединениями тяжелых металлов и мышьяка, угарным газом, токсикоманиях. Постоянного соответствия выраженности клинических и патоморфологических данных не обнаруживается. При острых отравлениях характерны сосудистые нарушения с дегенеративными изменениями мозговой ткани, отек оболочек мозга и его полнокровие, диссеминированные участки некроза в коре и подкорковых образованиях.

Обнаруживаемые расстройства свидетельствуют о ток­сическом и гипоксическом повреждении головного мозга с гемодинамическими и ликвородинамическими наруше­ниями.

В токсикогенной фазе острых отравлений синдром токси­ческой энцефалопатии складывается из психопатологических симптомов токсического воздействия данного химического соединения и симптомов, зависящих от его концентрации в крови (табл. 3).

Существуют большие индивидуальные различия в раз­витии нарушений сознания при острых отравлениях.

Наиболее информативно определение концентрации ток­сического вещества при сохранении сознания, поверхност­ной и глубокой комы.

**4.6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КОМАТОЗНЫХ СОСТОЯНИЙ**

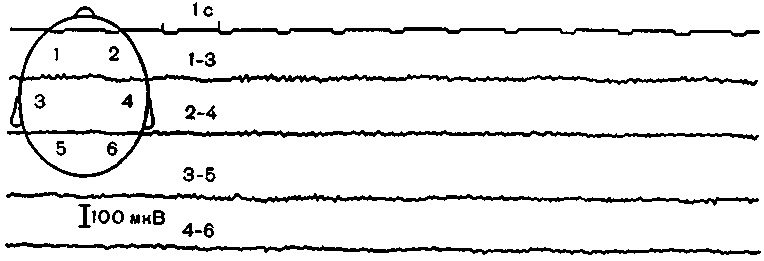
Дифференциальная диагностика коматозных состояний экзотоксической природы представляет значительные труд­ности.

Имеют значение правильная оценка клинической карти­ны интоксикации, результаты экстренного химико-токсико­логического исследования биологических сред для иденти­фикации яда и данные ЭЭГ.

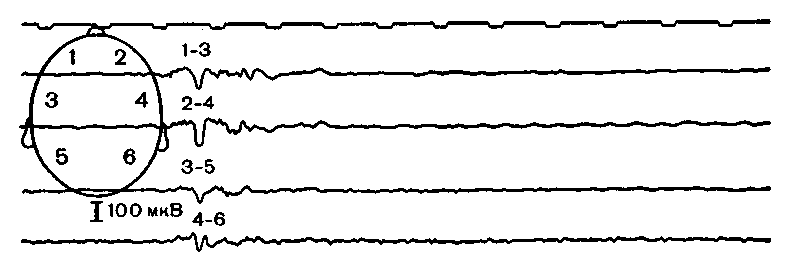
При отравлении фосфорорганическими инсектицидами у 10—15% больных развиваются выраженный миоз, резкая потливость, множественные фибрилляции, бронхорея и дру­гие признаки мускарино- и никотиноподобного действия этих соединений. Резко снижается активность холинэстеразы крови, она составляет 20—30% нормы и менее. На ЭЭГ появляется резкая десинхронизация основных ритмов (20—40 кол/с) на фоне сниженной амплитуды (5—30 мкВ) (рис. 7). В течение первой недели заболевания возможна повторная кома на фоне рецидива мускарино- и никотиноподобной симптоматики и тяжелого интоксикационного психоза. Изменения ЭЭГ могут сохраняться несколько ме­сяцев после отравления.

При отравлении угарным газом обычно отмечаются ро­зовая окраска слизистых оболочек и выраженная гипере­мия кожных покровов. Концентрация карбоксигемоглобина в крови достигает токсической (60—80%) в течение пер­вого часа после ингаляции угарного газа. В дальнейшем коматозное состояние может сохраняться при значительно меньшем содержании карбоксигемоглобина. Кожа стано­вится бледной и цианотичной, сохраняется опасность отека мозга, гипертермии и судорожного синдрома.

При отравлении алкоголем и его суррогатами, барбиту­ратами, дихлорэтаном и другими химическими веществами с выраженным наркотическим действием большое значение в дифференциальной диагностике имеют определение ток­сического вещества в крови и изучение ЭЭГ.



7. ЭЭГ при отравлении фосфорорганическими инсектицидами (объя­снение в тексте).



8. ЭЭГ при барбитуровой коме (объяснение в тексте).

В случаях отравления алкоголем коматозное состояние развивается при его содержании в крови более 3%. Глубо­кая алкогольная кома характеризуется мышечной гипото­нией с отсутствием сухожильных рефлексов, сужением зрачков, отсутствием корнеальных рефлексов. Временами отмечаются плавающие движения глазных яблок, симптом Бабинского. На ЭЭГ регистрируются мономорфные сину­соидальные дельта-волны 4—7 кол/с с амплитудой 30— 100 мкВ. Неосложненная алкогольная кома имеет благо­приятное течение, и больные нередко приходят в сознание после промывания желудка и прекращения резорбции ал­коголя.

В течении отравлений лекарственными препаратами психотропного действия выделяется стадия засыпания, по­верхностной комы, глубокой комы и пробуждения в неос­ложненном и осложненном вариантах. Для каждой стадии отравления характерна своя картина ЭЭГ, зависящая от вида препарата, вызвавшего отравление. Например, при глубоком коматозном состоянии при отравлении барбиту­ратами отмечается высоковольтная полиритмия, прерывае­мая периодами биоэлектрического молчания различной дли­тельности (рис. 8).

Коматозное состояние развивается при различном содер­жании психотропных ядов в крови, что имеет значение для применения различных методов активной детоксикации — осмотического диуреза, гемосорбции или перитонеалыюго диализа.

Особые трудности часто представляет дифференциаль­ная диагностика коматозных состояний, вызванных отрав­лением наркотическими веществами, с острой черепномозговой травмой или нарушением мозгового кровообращения.

В дифференциальной диагностике токсической комы с черепно-мозговой травмой или нарушением мозгового кро­вообращения, имеет значение динамическое клиническое и лабораторное обследование больных. При черепно-мозговой травме и нарушениях мозгового кровообращения постепен­но углубляется коматозное состояние и появляется стойкая очаговая симптоматика — анизокория, односторонние патологические стопные рефлексы и повышение мышечного тону­са, центральные нарушения дыхания при поверхностной коме, гипертонический и гипергликемический синдромы, а также менингеальные симптомы, не характерные для наркотической комы.

Поскольку рентгенография далеко не всегда позволяет определить травму черепа, в диагностике, помимо клиниче­ских данных, нередко становятся решающими диагностиче­ская спинномозговая пункция и другие дополнительные методы исследования, включая эхоэнцефалографию и ангио­графию. Наиболее сложна диагностика травматических поврежденийй мозга с локализацией в задней черепной ямке, так как при этом часто отсутствует очаговая невро­логическая симптоматика. ЭЭГ у этих больных позволяет обнаружить области биоэлектрического молчания при деформированной и дезорганизованной активности в других отделах мозга. В сомнительных случаях необходимо наблю­дение нейрохирургом для определения показаний к диагно­стической трепанации черепа.

Следует помнить о возможности развития коматозных состояний вследствие сочетания воздействия нескольких токсических веществ с травмой черепа. В таких случаях отмечается усиление угнетающего действия наркотических средств на ЦНС (барбитураты, алкоголь, фосфорорганические соединения и др.) и коматозное состояние может развиться при значительно меньших концентрациях препа­ратов в крови.

**4.7. ОСЛОЖНЕНИЯ ЭКЗОТОКСИЧЕСКОЙ КОМЫ**

**4.7.1. Токсический отек мозга**

Одним из наиболее опасных и постоянных осложнений экзотоксической комы является отек мозга, в патогенезе которого при различных отравлениях наибольшую роль иг­рают нарушения церебрального метаболизма и энергетики, повреждение транспортных свойств клеточных мембран, расстройства мозгового кровообращения и повреждение гематоэнцефалического барьера.

Наиболее часто это осложнение наблюдается при дли­тельной (более суток) наркотической коме, вызванной отравлением барбитуратами и другими снотворными и седативными средствами, а также этиленгликолем и метиловым спиртом. Дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточ­ность — результат нарушения вегетативной функции ЦНС.

У больных с осложненной комой при отравлении лекар­ствами психотропного действия уже в первые часы после по­ступления в стационар концентрация лактата в спинномоз­говой жидкости значительно повышена, что указывает на церебральную гипоксию (табл. 4).

Таблица 4

**Показатели церебрального энергетического метаболизма при неосложненной и осложненной токсической коме на токсикогенной стадии острых отравлений медикаментами психотропного действия** *(по А. И. Волосевичу, 1984)*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели метаболизма | Неосложненная кома n=35 | Осложненная кома n = 42 | Достоверность разли­чий по кри­терию Стьюдента |
| pvO2, кПа | 4,28±0,17 | 3,53±0,23 | Р<0,05 |
| pa\_vO2, кПа | 5,654±0,36 | 4,04±0,39 | Р<0,01 |
| pv\_aCO2, кПа | 1,32±0,23 | 1,00±0,09 | Р<0,05 |
| Lav а, ммоль/л | —0,05±0,04 | 0,145 ±0,08 | Р<0,001 |
| LаСМЖ, ммоль/л | 1,98±0,24 | 2,61±0,124 | Р<0,05 |

Церебральные артериовенозные градиенты напряжения газов крови (pvO2, *pa-vO2,* Pv-aCO2), особенно кислорода, были значительно ниже у больных с осложненной комой.

В процессе детоксикации при переходе отравления в соматогенную фазу (2—3-й сутки) при неосложненной коме веноартериальный градиент (pv\_aLa) концентрации лактата становился положительным, а изменения напря­жения газов крови были недостоверны.

У больных с осложненной комой изменения рассматри­ваемых показателей зависели от исхода отравления (табл. 5).

##### Таблица 5

**Показатели церебрального энергетического метаболизма при осложненной токсической коме в группе умерших и выживших больных с острыми отравлениями медикаментами психотропного действия**

*(по А. И. Волосевичу, 1984)*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели метаболизма | Умершие | Выжившие | Достоверность различий по критерию Стьюдента |
| pvO2, кПа | 3,26±0,19 | 4,13 + 0,23 | Р<0,05 |
| P.\_VO2, кПа | 1,72±0,25 | 4,81 ±0,39 | Р<0,01 |
| р¥\_аСО2, кПа | 0,71+0,14 | 1,18 + 0,14 | Р<0,05 |
| LаСМЖ, ммоль/л | 5,56+1,21 | 3,30 + 0,45 | Р<0,01 |

При неблагоприятном исходе отравления отмечалось бо­лее выраженное снижение напряжения кислорода в крови, взятой из внутренней яремной вены (pvO2), резкое уменьшение церебральных градиентов по углекислому газу (pv\_aCO2) и кислороду (pa\_vO2).

Заметно увеличивалась концентрация лактата в спинно­мозговой жидкости умерших больных, что свидетельствует о большей выраженности церебральной гипоксии. У умер­ших отмечалось несоответствие между глубиной коматоз­ного состояния и низким уровнем концентрации в крови препарата, вызвавшего отравление, или полным его отсут­ствием, что свидетельствует о ведущей роли гипоксии в развитии комы в соматогенной фазе отравления. Это объ­ясняется своеобразным порочным кругом, когда соматиче­ские нарушения (расстройства дыхания и гемодинамики) не удовлетворяют возрастающие энергетические потребно­сти мозга в ходе детоксикации, что приводит к дальнейшему углублению смешанной системной гипоксии — гипоксической вследствие вентиляционно-перфузионных нарушений в легких (низкое раО2 на фоне снижения раСО2) и циркуляторной из-за нарушений центральной гемодинамики (от­носительная гиповолемия). Связь церебральной гипоксии с соматическими нарушениями подтверждается отрицатель­ной корреляцией между раО2 и LаСМЖ (—0,48, р<0,02).

Развитие отека мозга сопровождается разнообразной неврологической симптоматикой, соответствующей топике поражения: преходящими параличами, гемипарезами, пи­рамидными знаками, мозжечковыми и экстрапирамидными симптомами, эпилептиформными судорогами, гипертермией, бульбарными расстройствами и др. Характерными признаками этого осложнения при длительных коматозных со­стояниях являются застойные явления на глазном дне: отек дисков зрительного нерва, отсутствие пульсации, рас­ширение вен и увеличение размеров слепого пятна. При спинномозговой пункции определяется повышение ликвор-ного давления, а на ЭЭГ обращает на себя внимание пре­обладание дельта-волн во всех отведениях.

Токсический отек мозга является вариантом гипоксического отека, развивается более медленно и не достигает такой степени, как при травме.

Исследование вещества головного мозга у умерших при отравлениях снотворными показало незначительную выра­женность отека. Среднее содержание воды в белом веще­стве полуовальных центров мозга равнялось 70,16±0,39%, что мало отличалось от контроля (70,6 + 0,5%).

Таким образом, развитие выраженной церебральной гипоксии и неравномерность в содержании воды в белом веществе головного мозга являются основными факторами патогенеза токсического отека мозга.

**4.7.2. Синдром «прижизненной гибели мозга»**

Наиболее тяжелым и необратимым осложнением токси­ческой комы с явлениями гипоксии и отека мозговой ткани остается прижизненная гибель мозга. Морфологически это определяется как распространенный некроз клеточных эле­ментов коры и подкорковых образований. Наиболее часто указанное осложнение обнаруживается при тяжелых отрав­лениях угарным газом, барбитуратами и другими токси­ческими веществами, прямо угнетающими функцию дыха­тельных ферментов ЦНС, а также при выведении больных из состояния клинической смерти, вызванной отравлением различными ядами.

Жизнеспособность мозга при указанных состояниях определяют по ЭЭГ. Длительное, в течение нескольких ча­сов, отсутствие электрической активности мозга обычно сви­детельствует о его тяжелом поражении. При острых отрав­лениях снотворными и наркотиками, вызывающими глу­бокий, но обратимый наркоз, о прижизненной гибели мозга можно судить только спустя 30 ч непрерывной регистрации изоэлектрической ЭЭГ.

Дополнительным критерием прижизненной гибели мозга является отсутствие различия рО2 крови, притекающей к мозгу и оттекающей от него, что свидетельствует о пре­кращении эффективного внутримозгового кровообращения, а также высокое содержание внутриклеточных ферментов — лактатдегидрогеназ (более 600 ME) в спинномозговой жид­кости как признак распространенного некротического про­цесса.

Диагностика прижизненной гибели мозга приобретает особое значение для прекращения реанимационных ме­роприятий ввиду их нецелесообразности и использования внутренних органов умершего (почки, печень, поджелудоч­ная железа и др.) в качестве донорских.

**4.8. ЛЕЧЕБНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

4.8.1. **Специфическая терапия токсической комы**

В течение многих десятилетий традиционным способом лечения экзотоксической комы было интенсивное исполь­зование различных аналептиков (стрихнин, коразол, бемегрид и др.) с целью восстановления угнетенных функций ЦНС.

Эффективность аналептиков явно переоценивалась, ис­пользовали их неосторожно, в больших дозах, стараясь быстро достичь восстановления сознания. Клиническое со­стояние больных нередко ухудшалось из-за появления арит­мии сердца, гипертермии, отека мозга, развития судорог с последующим углублением коматозного состояния, быстро наступала смерть, и при патоморфологическом исследова­нии выявлялись распространенные некрозы в коре мозга.

Патогенез указанных осложнений объясняют данные об увеличении потребности мозга в кислороде при использова­нии аналептиков и развитии вторичной гипоксии. Известно, что снотворные и наркотики заметно уменьшают потреб­ность мозга в кислороде, а бемегрид увеличивает поглоще­ние кислорода мозгом на 10—15%.

В эксперименте среди стимуляторов ЦНС выделили 2 группы веществ, по-разному изменяющих мозговой крово-ток и поглощение мозгом кислорода [Фомочкин И. П., 1974].

Вещества одной группы (бемегрид, коразол, фенамин, мелипрамин) повышают потребление кислорода тканями мозга. Вещества другой группы (камфора, кордиамин, ипразид) в большинстве случаев увеличивают кровоснаб­жение мозга и понижают (или не изменяют) потребление мозгом кислорода. Кроме того, имеются аналептики (стрих­нин), которые повышают поглощение кислорода тканями мозга, не влияя при этом существенно на мозговой кровоток или оказывая двухфазное действие (кофеин).

Если учесть указанные выше выраженные нарушения микроциркуляции крови и особенности компенсации нару­шенного кровообращения мозга при шоковых состояниях, то ясно, что при повторных инъекциях больших доз бемегрида и особенно стрихнина не исключается развитие вто­ричной гипоксии мозга в результате несоответствия между сниженной доставкой и повышенным потреблением кисло­рода. Естественно, что наиболее подходящие условия для вторичной гипоксии создаются при глубокой коме, ослож­ненной нарушениями дыхания и гемодинамики, т.е. отрица­тельного эффекта аналептиков следует ожидать у тяжело­больных, что и подтверждается клинической практикой.

Эти наблюдения позволили скандинавским врачам уже в 50-х годах вообще отказаться от аналептиков при лече­нии отравлений снотворными и обратить основное внимание на поддержание «физиологических» условий жизнедеятель­ности больных в коматозном состоянии [Clernessew Т. К. et al., 1961]. По данным авторов, летальность при исполь­зовании «поддерживающей» терапии снизилась с 20 до 5-7%.

Клинические наблюдения в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского подтвердили малую эффективность аналептиков при глубоком коматозном состоянии в резуль­тате отравления барбитуратами, особенно при позднем поступлении больных в стационар, когда летальность достигала 24%. При отказе от интенсивного лечения аналептиками у приблизительно одинаковых по тяжести состоя­ния больных летальность снизилась на 14% [Лужни­ков Е.А. и др., 1977]. Даже с учетом большой эффек­тивности проводимых в специализированном центре ре­анимационных мероприятий снижение летальности свидетельствовало об отсутствии самостоятельного клинического значения стимулирующей терапии аналептиками при отравле­ниях снотворными и наркотическими средствами. Кроме того, установлено, что в состоянии глубокой комы приме­нение больших доз бемегрида (60—100 мл/ч) вызывало в ряде случаев полное затухание биоэлектрических процес­сов мозга. Следовательно, лечение бемегридом больных в глубокой коме недопустимо, так как в этих условиях бемегрид является для нейронов головного мозга с резко сни­женной лабильностью надпороговым раздражителем и вы­зывает дополнительное торможение ЦНС, возможно, свя­занное с вторичной гипоксией.

Ухудшение клинического состояния больных после вве­дения аналептиков часто наблюдается при некупирован­ной механической асфиксии, вызывающей углубление гипоксического состояния и быстрое развитие судорожного синдрома.

Положительное влияние аналептиков при отравлении снотворными проявлялось только при сочетанном приме­нении препаратов этой группы (кофеина, кордиамина), эфедрина) в небольших дозах (1—2 мл) через каждые 3—4 ч, что позволяло поддерживать нормальное артери­альное давление и достаточную частоту дыхания, особенно у пожилых больных. В этом смысле применение аналепти­ков нельзя считать методом специфической терапии отрав­лений снотворными, это скорее один из способов симптома­тической терапии.

Таким образом, основная цель применения аналептиков при токсической коме состоит в поддержании достаточной активности вегетативных функций ЦНС, что возможно только при комбинированном применении препаратов, улуч­шающих кровоснабжение мозга и снижающих потребле­ние кислорода (камфора, кордиамин, кофеин) в умеренных терапевтических дозах.

Абсолютно противопоказано применение бемегрида и других аналептиков при отравлениях токсическими веще­ствами, вызывающими судорожный синдром (угарный газ, хлорированные углеводороды, препараты опия, изониазид, салициловая кислота, фенотиазины и др.). К относитель­ным противопоказаниям применения этих средств относятся нарушения внешнего дыхания аспирационно-обтурационного типа.

Для лечения коматозных состояний при некоторых видах острых отравлений весьма эффективна специфическая антидотная терапия. Например, при отравлении лекарствен­ными веществами группы опия (морфин, кодеин) с успехом используется налорфин (анторфин), позволяющий быстрее купировать явления паралича дыхательного центра и вос­становить сознание. Близкий к морфину по химической структуре, этот препарат конкурирует по влиянию на ЦНС, в частности на дыхательный центр, откуда вытесняет мор­фин и блокирует его действие.

При отравлении производными изониазида (фтивазид, тубазид), вызывающими коматозное состояние с эпилептиформными судорогами, выраженный эффект дает витамин B6, который восстанавливает активность декарбоксилаз, избирательно ингибируемых этими веществами. Широко известно лечебное действие этилового алкоголя при отрав­лении метиловым спиртом, метиленовой сини — при отрав­лениях метгемоглобинобразующими ядами (анилин), а так­же фармакологических антагонистов: прозерина — при от­равлении пахикарпином, эзерина (физостигмина) — при отравлении атропином и амитриптилином.

Специфическая антидотная терапия является одним из основных методов лечения коматозных состояний при от­равлениях фосфорорганическими инсектицидами. Она основа­на на сочетанном применении холинолитических средств и реактиваторов холинэстеразы.

При экзотоксической коме любого вида необходимы искусственная детоксикация и реанимационные мероприя­тия.

**4.8.2. Лечение интоксикационных психозов**

Лечение острых интоксикационных психозов должно проводиться строго индивидуально с учетом особенно­стей психопатологических нарушений, тяжести состояния больного, переносимости определенных психотропных лекар­ственных препаратов, соматических осложнений. Для ликви­дации продуктивной психотической симптоматики используют транквилизирующие и седативные средства (аминазин, тизерцин, седуксен, галоперидол) в средних дозах. Эти пре­параты необходимы для лечения первичных и вторичных интоксикационных психозов, в комбинации с антигипоксантами (аминалон, стугерон, пирроксан и др.).

Если подкорковое психомоторное возбуждение быстро купируется внутримышечным или внутривенным введением указанных выше психотропных препаратов, то гиперкине­тический синдром, возникающий при различных отрав­лениях, напротив, требует полной отмены лекарств с седативным эффектом. Основное значение здесь приобретает детоксикация и, если возможно, антидотная терапия.

Развитие центрального холинолитического синдрома (ониризм) служит показанием для введения эзерина (фи­зостигмина) в дозе 2—3 мг (2—3 мл 0,1% раствора), при необходимости повторно до полной ликвидации указанной симптоматики, лучше в сочетании с пирроксаном или бутироксаном.

При галлюцинаторно-бредовых состояниях хорошо помо­гают нейролептики, в частности при резидуальном бреде лучший эффект достигается при лечении трифтазином. При любом затянувшемся более суток первичном инток­сикационном психозе показана гемосорбция.

Астенический симптомокомплекс корригируется стимули­рующей терапией с помощью инсулина (10—12 ЕД с глю­козой), сиднокарба, витаминов группы В, снотворных. При депрессивной симптоматике в структуре этого синдрома добавляют антидепрессанты (амитриптилин), транквилиза­торы, психотерапию.

Психоорганический синдром, часто выявляемый в пост­коматозном состоянии, корригируется с помощью пирацетама, стугерона, аминалоца в сочетании с витаминами группы В и сеансами гипербарической оксигенации.

Вторичные алкогольные психозы быстро купируются гемосорбцией, лечебное действие которой связано с быст­рым удалением из организма дофамина и нормализацией уровня биогенных аминов. В настоящее время можно счи­тать доказанным, что нарушения функций нейромедиаторных систем организма играют существенную роль в форми­ровании ряда психопатологических состояний, в том числе абстинентного синдрома и алкогольного делирия [Моро­зов Г.В. и др., 1981].

Во время галлюцинаторного периода алкогольного дели­рия у больных обнаруживается значительное повышение уровня общего дофамина крови (на 221% относительно нормы), причем содержание фракции свободного дофамина возрастает в 9,6 раза, а «связанной формы» — в 1,8 раза. Отмечается увеличение ДОФУК — продукта окислительного дезаминирования дофамина, что свидетельствует об интен­сификации его метаболизма при психопатологических со­стояниях. На гиперкинетическом этапе алкогольного дели­рия уровень дофамина был еще выше — 420% нормы.

При ликвидации абстинентного синдрома или алкоголь­ного делирия наряду с исчезновением клинических симп­томов происходит нормализация уровня дофамина в крови и наиболее быстро (в течение нескольких часов), это про­исходит при использовании гемосорбции.

Представленная корреляция между лабораторными и клиническими данными подтверждает активное участие до­фамина в развитии психических и соматовегетативных расстройств при вторичных интоксикационных психозах.

**4.8.3. Лечение токсического отека мозга**

Лечение токсического отека мозга направлено в первую очередь на снижение внутричерепного давления и умень­шение гидрофильности мозговой ткани.

Одним из лучших мероприятий этого направления явля­ются повторные спинномозговые пункции с удалением в зависимости от ликворного давления 10—15 мл спинномозговой жидкости. С этой же целью используют осмотические диуретики — мочевину или маннитол внутривенно в обычной дозе, но без предварительной водной нагрузки, как делают при форсированном диурезе. Лечебное действие мочевины связано не только с осмотическим фактором, но и с полез­ной в этой ситуации денатурацией и снижением гидрофильности белков мозга.

Через 6—8 ч лечебное действие мочевины прекращается и вследствие этого возможно вторичное повышение внутри­черепного давления, которое иногда называют феноменом отдачи. Это объясняется возможностью преимущественного накопления мочевины в ткани мозга с соответствующим изменением направления осмотического градиента.

Применение маннитола обычно не приводит к столь вы­раженной отдаче внутричерепного давления, но непосред­ственно дегидратационный эффект этого препарата слабее. В последнее время широкое распространение для лече­ния отека мозга получил глицерин, вводимый в желудок или внутривенно в виде 30% раствора по 1—1,5 г/кг на 20% растворе аскорбината натрия. Глицерин вообще не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому не вызывает отдачи внутричерепного давления. Для уско­рения дегидратации в комбинации с указанными выше препаратами используют салуретики (лазикс, фуросемид), а также концентрированные белковые препараты (альбу­мин или плазма крови).

Дегидратационная терапия уменьшает отек мозга, со­кращает расстояние диффузии газов в мозговой ткани, улучшает условия церебрального кровотока. При токсиче­ском отеке мозга большое значение имеют мероприятия, направленные на нормализацию метаболизма мозговой тка­ни, восстановление нарушенного окислительного гликолиза, для чего необходимо внутривенное введение гипертониче­ского (10—20%) раствора глюкозы с инсулином, калием, АТФ, кокарбоксилазой и витаминами b1, b15, С.

При центральных нарушениях дыхания, часто сопровож­дающих отек мозга, неизбежно применение ИВЛ, которую рекомендуется проводить в режиме гипервентиляции, пре­вышающем расчетные величины в 1,5—2 раза, что способ­ствует снижению внутричерепного давления.

При гипертермии, кроме известной терапии амидопири­ном и нейроплегиками, показана краниоцеребральная ги­потермия, которая позволяет существенно снизить внутри­черепную гипертензию вследствие сужения сосудов, сокра­щения размеров клеток и понижения их метаболической активности.

В комплексное медикаментозное лечение токсического отека мозга включают также центральные холинолитики (амизил), особенно полезные при повышенной активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, ганглиоблокаторы (пентамин), эуфиллин, адренолитические средства (пипольфен), поскольку важную роль в развитии отека мозга играет повышенный выброс катехоламинов.

*Глава 5*

**ТОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ. ЭКЗОТОКСИЧЕСКИЙ ШОК**

**5.1. ОСНОВНЫЕ ВИДЫ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

Острые экзогенные отравления вызывают практически все известные синдромы поражения сердечно-сосудистой сис­темы. Причины и характер нарушений системы кровообра­щения различны в зависимости от вида и тяжести химиче­ской травмы, периода экзотоксикоза, возраста больного, развившихся осложнений, сопутствующих заболеваний и др. Расстройства функции сердечно-сосудистой системы могут быть связаны как с непосредственным токсическим дейст­вием на ее звенья, так и с нарушением функций других органов и систем.

В основе расстройств функционального состояния сис­темы кровообращения лежит возникновение синдрома ма­лого выброса, который обусловлен тремя причинами: паде­нием сократительной функции миокарда, уменьшением объема циркулирующей крови, снижением тонуса сосудов.

Наиболее частыми нарушениями функции сердечно-сосу­дистой системы при острых отравлениях являются экзотоксический шок, острая сердечно-сосудистая недостаточность (первичный токсикогенный и вторичный соматогенный кол­лапс, гемодинамический отек легких), острая сердечная недостаточность (угрожающие расстройства ритма и проводимости сердца, остановка сердца).

Экзотоксический шок является более широким поня­тием и включает в себя комплекс нарушений метаболизма, нервной регуляции, деятельности различных систем орга­низма, но преобладает гемодинамическая недостаточность.

Нарушения сердечной деятельности при острых отрав­лениях могут быть обусловлены возникновением либо пер­вичного специфического кардиотоксического эффекта в ре­зультате интоксикации кардиотропнымн веществами, либо вторичного неспецифического кардиотоксического эффекта вследствие токсической дистрофии миокарда на соматоген­ной стадии тяжелых отравлений любыми токсическими веществами.

**5.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Своевременное выявление нарушений функций сердечно-­сосудистой системы и их коррекция повышают эффектив­ность лечения пострадавших с острыми экзогенными отрав­лениями. Имеет значение оценка функционального состоя­ния гемодинамики на различных уровнях системы крово­обращения.

Методы исследования гемодинамики можно разделить на инвазивные и неинвазивные.

Наиболее распространенными неинвазивными методами яв­ляются прямой метод Фика, метод Грольмана, электро­магнитная флоуметрия и методы разведения индикатора. В зависимости от индикатора выделяют красочный метод (Стюарта — Гамильтона), радионуклидный метод, метод холодового разведения (термодилюция).

К неинвазивным методам относят физические методы, рентгенологические методы, которые находятся в процессе разработки, баллистокардиографический, ультразвуковой (допплеровский) метод. Используют также эхо- и реокардиографию (импедансная электроплетизмография).

Общим недостатком инвазивных методов является их травматичность. Кроме того, эти методы не позволяют производить частые повторные измерения и поэтому невоз­можно регистрировать динамические изменения кровотока, что весьма важно для клиники острых химических болез­ней. Большинство неинвазивных методов требуют сложной аппаратуры и недостаточно разработаны.

Для оценки функционального состояния гемодинамики при острых отравлениях рекомендована импедансная электроплетизмография, имеющая ряд преимуществ (абсо­лютная безвредность и атравматичность, техническая прос­тота, оперативность и достаточная точность). Погрешность метода не превышает 10—12%, он допускает непрерывный контроль, проведение измерений на фоне любых лечебных мероприятий и одновременное изучение ЭКГ и ФКГ. Импе­дансная электроплетизмография применяется при свободном дыхании и умеренной двигательной активности пациента, возможны автоматизация измерения и использование метода при скорой медицинской помощи. Метод обеспечивает комп­лексную оценку гемодинамики на различных уровнях сис­темы кровообращения.

Импедансная электроплетизмография основана на регист­рации колебаний полного электрического сопротивления (импеданса) биологического объекта току высокой час­тоты. Колебания сопротивления пропорциональны изменени­ям кровенаполнения. Реограмма (кривая изменений электро­проводности органов и тканей) имеет четкие опознаватель­ные пункты, позволяющие судить о состоянии кровообращения в исследуемой области, рассчитывать основные гемодинамические параметры. Различают двухэлектродную и четырехэлектродную реографию.

Для исследования регионарного кровотока используют и радионуклидную диагностику (радиогепатография и радиоренография, реоэнцефалография и др.).

Клиническая оценка состояния микроциркуляции затруд­нена в связи с отсутствием соответствующих методов иссле­дований. О тканевом кровотоке судят по содержанию молочной и пировиноградной кислот в венозной крови, пока­зателям КОС, напряжению кислорода в мышцах (полярография), результатам доследования местного тканевого кро­вотока с помощью радиоиндикации (метод Кети в моди­фикации А.И. Ишмухаметова).

Для контроля за гемодинамикой в условиях токсико­логической реанимации предложена программа, представ­ленная ниже.

В процессе наблюдения за больными необходимо соблю­дать ориентировочные временные интервалы контроля. При снижении основных параметров гемодинамики до 30% нормы измерения осуществляют каждые 4—6 ч в течение первых l1/2 сут; при снижении показателей на 40—50% — каждые 2 ч в течение первых 12 ч и каждые 4—6 ч в даль­нейшем; при крайне тяжелых нарушениях гемодинамики (более 50%) проводится либо непрерывный контроль, либо с интервалом, не превышающим 1 ч.

Электрокардиографическое исследование является обя­зательным при всех видах тяжелых отравлений, при ин­токсикации веществами кардиотоксического действия, нередко вызывающими аритмии и нарушения проводимо­сти сердца, а также внезапную остановку сердца, особое значение приобретает электрокардиографическое мониторное наблюдение. Для изучения сократительной функции миокарда используют фазовый анализ сердечной деятель­ности.

Всем больным измеряют артериальное и центральное венозное давление, вычисляют среднединамическое (средне-артериальное) давление крови.

Немаловажную помощь в диагностике расстройств функ­ции системы кровообращения оказывают лабораторные методы исследования. При оценке функционального состоя­ния миокарда изучают в динамике активность ферментов сыворотки крови, электролитный состав. Контроль за состоя­нием кровообращения в почках обеспечивает исследование диуреза, клубочковой фильтрации, почечного плазмотока.

Для оценки состояния свертывающей системы применяют экспресс-методы — определение времени свертывания крови по Ли—Уайту и времени ретракции сгустка крови. Более детальные и точные сведения о системе гемостаза дают коагулограмма и тромбоэластограмма.

Реологические свойства крови изучают по пределу теку­чести, кессоновской и кажущейся вязкости крови с помощью ротационного вискозиметра. У всех больных в динамике определяется гематокрит.

Программа контроля за состоянием системы кровообращения при острых экзогенных отравлениях

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Функциональный уровень системы кровообращения | Программа контроля | |
| Минимальная | Расширенная |
| Центральная гемодинамика и функцио­нальное состояние сердца | Артериальное давление и амплитуда его колебаний, среднеартериальное (или средкединамическое) давление крови, центральное венозное давление, частота сердечных сокращений, контроль ЭКГ, ударный индекс, сердечный индекс, цент­ральный объем крови, общее и удельное периферическое сопротивление сосудов | |
| Фазовый анализ сердечной деятельности | Масса циркулирующей крови, время и ско­рость изгнания крови сердцем, внешняя меха­ническая работа сердца, мощность сердечных сокращений, расход энергии на перемещение 1 л крови |
| Региональное кровообращение: |  |  |
| малый круг кровообращения легких | Центральный объем крови, рентгенологическое исследование. | |
| головной мозг |  | Пульсовой кровоток легких, суммарное коли­чество крови в легких, реография легких  Пульсовой кровоток мозга, электроэнцефало­графия, реоэнцефалография |
| почки гепатопортальная система | Почасовой диурез | Клубочковая фильтрация, почечный плазмоток рео- и радиогепатография, прямые показатели портального кровотока |
| Микроциркуляция | Окраска кожных покровов, наполнение капилляров КОС, показатель гематокрита | |
|  | Содержание лактата в крови, скорость капил­лярного кровотока, показатели коагулограммы, кессоновская и кажущаяся вязкость, пре­дел текучести |

**5.3. ЭКЗОТОКСИЧЕСКИЙ ШОК**

Термин «экзотоксический» или «токсический» шок срав­нительно новый, его стали употреблять в литературе с се­редины 60-х годов для обозначения особой реакции орга­низма на чрезвычайное по своей силе или длительности острое химическое воздействие с признаками шокового состояния [Shubin Н., 1965; Дагаев В. Н., Лужников Е. А., 1966].

Шок развивается в течение первых часов после отравле­ния и обусловливает 65—70% летальности при острых за­болеваниях химической этиологии. Частота шока при острых отравлениях различна и составляет при отравлении вещест­вами прижигающего действия 30,5%, хлорированными углеводородами — 86,5%, фосфорорганическими инсектици­дами — 27%, психофармакологическими препаратами — 16,9%.

**5.3.1. Патогенез и клинические проявления экзотоксического шока**

В настоящее время не вызывает сомнения то, что шок при острой химической болезни — разновидность гиповолемического шока, в его основе лежит либо абсолютная гиповолемия как следствие внешней и внутренней плазмопотери, либо относительная гиповолемия как результат расстройств сосудистой регуляции различного генеза.

Так, при отравлении веществами прижигающего дейст­вия возникает абсолютная гиповолемия, обусловленная внешней и внутренней плазмопотерей в связи с повреж­дением слизистой оболочки пищеварительного тракта. Аб­солютная гиповолемия является причиной уменьшения венозного возврата к сердцу, снижения ударного объема крови и артериального давления. Снижение артериального давления стимулирует симпатическую нервную систему, что сопровождается выбросом эндогенных катехоламинов. Выброс катехоламинов вызывает распространенную вазоконстрикцию сосудов за исключением сосудов сердца и моз­га. Это явление известно как централизация кровообра­щения.

Вазоконстрикция компенсирует явления шока, минутный объем кровообращения и артериальное давление некоторое время сохраняются на удовлетворительном уровне. Однако в результате длительного распространенного сужения со­судов и уменьшения кровоснабжения органов и тканей возникают тканевая ишемия, легочная гипоксия и уменьшение аэробного метаболизма, приводящее к накоплению недоокисленных продуктов обмена и развитию ацидоза.

Б.А. Кудряшов (1975), С.А. Селезнев (1976), Ю.М. Ле­вин (1977) отмечают фазные изменения в сосудах органов и тканей. Сначала происходит увеличение активности артериол, шунтирование кровотока, переход крови из артериол в венулы, минуя капилляры, по артериальным анастомозам. В последующем раскрываются капилляры и венулы, в капил­лярах удваивается объем крови (в норме функционирует около 20% капилляров); под влиянием гуморальных факто­ров быстро нарастает венозный и капиллярный застой вплоть до полного стаза. Скопление крови в капиллярном русле И. Теодореску-Экзарку (1972) называет «кровотече­нием в собственные сосуды».

Аналогичные механизмы шока развиваются при интоксикации дихлорэтаном, токсическое действие которого заключается в поражении клеточных мембран слизистой оболочки пищеварительного тракта и сосудистых стенок микроциркуляторного русла, нарушении внутриклеточного обмена, с последующими тяжелыми расстройствами кровообращения. При остром отравлении фосфорорганическими инсектицидами, снотворными и седативными препаратами возникно­вение шока обусловлено нарушениями сосудистой регуляции. Утрата сосудами тонуса при воздействии указанных веществ связана с угнетением холинэстераз и накоплением больших количеств эндогенного ацетилхолина, а также с прямым действием фосфорорганических инсектицидов и их метаболи­тов на холинорецепторы сосудистой стенки. Сосудистая регуляция при отравлении снотворными препаратами на­рушается из-за угнетения вазомоторного центра и прямого действия на рецепторы сосудов. Следовательно, при этих видах отравлений вазодилатация постепенно приводит к за­держке крови на периферии и развитию относительной гиповолемии с уменьшением венозного возврата крови к сердцу.

При отравлении фосфорорганическими инсектицидами отмечается и прямое нарушение сократительной способности миокарда, способствующее уменьшению объема крови. Сни­жение сократительной функции сердца приводит к дальней­шему снижению артериального давления и нарастанию тяжести шока. Шок при отравлении фосфорорганическими инсектицидами носит характер кардиогенного и развивается на фоне угрожающих расстройств ритма и проводимости сердца.

Таким образом, независимо от вида химического агента, явившегося причиной экзогенной интоксикации, уменьшение сердечного выброса вызывается снижением возврата крови к сердцу вследствие развившейся гиповолемии, но ее воз­никновение определяется при различных видах отравлений неодинаковыми механизмами.

В настоящее время считают, что изменения микроцирку­ляции, обусловленные шоком любого вида, проявляются пониженным кровотоком в капиллярах, недостаточной дос­тавкой кислорода и энергетических субстратов к тканям, неполным выведением конечных продуктов обмена веществ и развитием метаболического ацидоза. Недавними экспериментальными исследованиями P. Johnson (1982) установ­лено, что уже на ранней стадии шока возможны необрати­мые изменения в сосудах подкожной жировой ткани — самого большого энергетического депо.

Под влиянием ацидоза возникают два феномена, имею­щих большое значение при шоке: нарушение равновесия сосудистого тонуса артериол и венул (шоковая специфиче­ская вазомоция) и развитие тромбогеморрагического син­дрома [Неговский В.А., Новодержкина И.С., 1978; Laborit H., 1980].

Среди других факторов, влияющих на периферическое кровообращение, выделяют бактерии и их токсины, появле­ние в крови капель нейтрального жира, накопление в ишемизированных тканях вазодилататоров, что приводит к ослаблению сокращения периферических сосудов, а также появление в крови депрессора, угнетающего сократительную функцию миокарда [Lefer A., Martin S., 1970].

Гиповолемия сопровождается не только уменьшением объема циркулирующей крови, но и уменьшением общей воды организма [Лебедева Р.И. и др., 1978]. Ацидоз увеличивает проницаемость капиллярных мембран, что при­водит к потере жидкости, уменьшению объема циркулиру­ющей крови, снижению венозного возврата и сердечного выброса. Ряд авторов отмечают, что правильнее говорить не об увеличении проницаемости сосудов при шоке, а об изменениях в обмене жидкости между кровью и тканями, т.е. об экстравазации жидкости.

Общие гемодинамические реакции и нарушения микро­циркуляции усугубляют расстройства регионарного крово­обращения, а усиливающаяся гипоксия и метаболический ацидоз способствуют дальнейшему нарушению микроцирку­ляции, которое увеличивает гиповолемию и ухудшает тече­ние шока. Формируется порочный круг, свойственный любому шоковому состоянию. Нарушения микроциркуляции являют­ся важнейшим звеном порочного круга, приводящего к сры­ву компенсаторных ресурсов организма.

Шок при острой химической болезни характеризуется тяжелым общим состоянием больного, нарушением психики при сохраненном сознании, похолоданием и цианотичным оттенком кожных покровов, холодным потом, одышкой и тахикардией, гипотонией, олигурией.

Важнейшие особенности экзотоксического шока: 1. Раннее, практически одновременное с попаданием в организм химического агента включение в патогенетическую цепь метаболических звеньев, которые при других видах шока обычно бывают конечным результатом длинного ряда патологических реакций.

С.Н. Голиков (1980), сторонник единой концепции развития химической болезни считает, что в основе всех нарушений гомеостаза лежит биохимическое (молекулярное) взаимодействие химического агента с рецепторами и фермен­тными системами. Именно этим и определяется главная особенность патогенеза экзотоксического шока.

2. Избирательная токсичность конкретных химических соединений для определенных органов и тканей — гепатотоксичность, нефротоксичность, кардиотоксичность, раннее формирование декомпенсированного метаболического аци­доза.

3. Растянутое во времени воздействие этиологического фактора, повторное попадание в организм химического со­единения или его метаболитов. При этом типичные для шоковых состояний порочные круги формируются вновь.

Течение экзотоксического шока различно в зависимости от вида отравления.

При отравлении снотворными и седативными препарата­ми шок развивается на фоне глубокого коматозного состоя­ния, выраженной токсико-гипоксической энцефалопатии. При данной интоксикации отсутствует характерная для шока стадия психомоторного возбуждения. Присущие шоку признаки нередко проявляются лишь спустя 6—12 ч после отравления. Заметна неустойчивость сосудистого тонуса, но по мере углубления шока наблюдается отчетливая тен­денция к его снижению.

Сердечный выброс долго остается удовлетворительным или умеренно сниженным и только на конечных стадиях шока внезапно и необратимо падает.

При отравлении фосфорорганическими соединениями шок развивается на фоне токсической стимуляции парасимпа­тического отдела вегетативной нервной системы, что обус­ловливает расстройства дыхания, брадикардию, нарушения ритма и проводимости сердца. Нередко шок бывает кардиогенным. Характерно раннее и стабильное снижение общего периферического сопротивления сосудов на фоне повышенно­го, неизмененного или сниженного сердечного выброса; как правило, шок развивается спустя 3—5 ч после отравле­ния.

Острые отравления веществами прижигающего действия вызывают шок, соответствующий классическому ожоговому шоку, но осложненный гемолизом, пищеводно-желудочно-кишечными кровотечениями, механической асфиксией. Быст­ро (через 1—2 ч после отравления) развивается абсолютная гиповолемия со снижением сердечного выброса, сгущением крови, ранним метаболическим ацидозом, периферической вазоконстрикцией.

При отравлении хлорированными углеводородами шок развивается бурно (уже в течение первого часа), с ран­ним и необратимым падением артериального давления на фоне тяжелой токсической энцефалопатии, коагулопатии, гепато- и нефропатии, токсического гастроэнтерита. Шок сопровождается резкой абсолютной гиповолемией, сниже­нием сердечного выброса до критических величин и ката­строфически высоким общим периферическим сопротивле­нием сосудов, которое падает при развитии терминального состояния.

Экзотоксический шок у больных пожилого и старческого возраста развивается длительно, торпидно и волнообразно. И.И. Сахарчук, И.И. Пархотик (1975), О.В. Коркушко (1978) и другие авторы показали, что при старении ослаб­ляются безусловные и условные влияния, обеспечивающие адаптацию сердечно-сосудистой системы. Это связано с возрастными изменениями механо- и хеморецепторов сердца и сосудов, с изменением возбудимости центральных регулирующих центров. Наряду с ослаблением нервных влияний на сердечно-сосудистую систему и снижением чувствительности механорецепторов сосудов при старении повы­шается чувствительность хеморецепторов к гуморальным факторам. Следовательно, с возрастом ослабляется роль более подвижных (нервных) механизмов и повышается значимость гуморальных, которые более инертны. У людей старшего возраста замедлено развитие нарушений гомеоста­за и длительно восстанавливаются нарушенные функции, что наблюдается при экзотоксическом шоке.

**5.3.2. Нарушения гемодинамики**

Понятие «шок» подразумевает обязательные и тяжелые нарушения функции системы кровообращения. Расстройства гемодинамики при шоке характеризуются резкими изме­нениями системного кровообращения, регионарного кровотока и микроциркуляции. Совокупность этих нарушений определяет ухудшение перфузии тканей и развитие циркуляторной гипоксии, течение и исход шокового состояния.

**Центральная гемодинамика.** Острые тяжелые экзогенные отравления сопровождаются выраженными нарушениями системного кровообращения уже с первых часов.

Развивается гиповолемия: масса циркулирующей крови уменьшается до 41,45 ±2,92 мл/кг при отравлении вещест­вами прижигающего действия; до 35,68±3,17 мл/кг — дихлорэтаном: до 63,39±0,78 мл/кг — фосфорорганическими инсектицидами; до 55,63 ±0,62 мл/кг — снотворными препаратами, что ниже контроля (73,72 ±0,75 мл/кг) соот­ветственно на 43,6; 51,6; 14,0; 34,5%. Показатель гемато-крита при этом увеличивается до 0,60—0,72, наибольшее сгущение крови обнаруживается при отравлении прижигающими жидкостями и дихлорэтаном. Центральное венозное давление, как правило, снижено.

При шоке, вызванном приемом веществ прижигающего действия, характерны гиповолемия, снижение массы цирку­лирующей крови, плазмопотеря, повышение гематокрита, снижение ударного и минутного объемов сердца и соот­ветствующих индексов, уменьшение времени изгнания крови из левого желудочка и снижение объемной скорости изгна­ния, уменьшение внешней механической работы сердца в результате снижения мощности сердечных сокращений, повышение общего и удельного периферического сопроти­вления сосудов.

Гемодинамические сдвиги аналогичной направленности наблюдаются при отравлении хлорированными углеводоро­дами, но нарушения гемодинамики более выражены.

Нарушения гемоциркуляции при отравлении фосфорорганическими инсектицидами проявляются умеренной гиповолемией, расстройствами производительности сердца, чаще повышением сердечного выброса, уменьшением времени и скорости изгнания крови, нарушениями функционального состояния сердца — при сохраненном артериальном давлении и увеличенном сердечном выбросе увеличивается ра­бота левого желудочка при повышенном расходе энергии на перемещение 1 л минутного объема и неизмененной мощ­ности сердечных сокращений, снижением тонуса перифери­ческих сосудов, уменьшением общего и удельного периферического сопротивления.

В ряде случаев (около 10%) у больных с отравлением фосфорорганическими инсектицидами внезапно развиваются угрожающие расстройства ритма и проводимости сердца, приводящие к смерти. Механизм токсического повреждения сердца при отравлении фосфорорганическими инсектицида­ми освещается в одном из разделов настоящей главы, здесь же отметим, что в подобных случаях шок носит ха­рактер кардиогенного.

При острых отравлениях снотворными и седативными препаратами развиваются умеренная гиповолемия, снижение или повышение сердечного выброса, снижение скорости и уменьшение времени изгнания крови, нарушение функци­онального состояния сердца — уменьшение его внешней ме­ханической работы при снижении расхода энергии и паде­нии мощности сердечных сокращений, неустойчивость тонуса периферических сосудов, общее периферическое сопротивление колеблется в широких пределах от значи­тельного увеличения до крайне малых величин, но с нарас­танием тяжести интоксикации становится типичной снижен­ная периферическая сосудистая резистентность. Абсолютные величины основных гемодинамических показателей при от­равлении производными барбитуровой кислоты, снотворными небарбитурового ряда и препаратами бензодиазепинового ряда не имеют существенных различий, а при отравлении аминазином общее периферическое сопротивление снижено. Отравление смесью психофармакологических препаратов вызывает наиболее тяжелые гемодинамические расст­ройства.

«Мозаичность» гемодинамических сдвигов, обнаружива­емая при отравлении снотворными и седативными препа­ратами, объясняется различием интимных механизмов их воздействия на сердечно-сосудистую систему. Значительные колебания показателей гемодинамики у больных связаны с извращением реакций различных звеньев регуляции.

**Регионарная гемодинамика.** В настоящее время физиоло­гию и патологию регионарной гемодинамики рассматривают отдельно, поскольку регионарному кровообращению свойст­венны автономность, своеобразие регуляции и связей между органной и системной циркуляцией. При шоке происходит иное распределение сердечного выброса, в результате чего регионарные фракции кровотока в разных органах изменя­ются неодинаково [Селезнев С.А. и др., 1976]. При шоке химической этиологии изучение регионарной гемодинамики приобретает особое значение в связи с избирательной токсичностью различных химических соединений.

При острых отравлениях с развитием экзотоксического шока пульсовой кровоток мозга, несмотря на общегемодинамические нарушения, не только не уменьшается, но неред­ко и превышает таковой у практически здоровых лиц. Это свидетельствует о перераспределении редуцированного минутного объема в пользу мозга в связи с выраженной констрикцией сосудов в других органах, мышцах, коже. Достоверное снижение мозгового кровотока отмечается только в крайне тяжелых случаях отравления на фоне прогрессирующей общей гемодинамической недостаточности, когда критически низкий сердечный выброс уже не может обеспечить достаточного снабжения мозга кровью.

Гемодинамика малого круга кровообращения при хими­ческой травме весьма устойчива, уменьшение центрального объема крови (объема, содержащегося в сердце и малом круге), пульсового кровотока и суммарного объема крови в легких наблюдается лишь при минимальных значениях сердечного выброса. Отравления психофармакологическими препаратами сопровождаются увеличением суммарного количества крови в легких, что при сниженном пульсовом кровотоке можно расценивать как депонирование крови.

Тяжелые расстройства функционального состояния пе­чени при шоке известны давно. Кровообращение в гепато-портальной системе подчинено нервно-вегетативной регуля­ции. Повышение активности симпатико-адреналовой систе­мы, характерное для шоковых состояний, вызывает подъем портального давления в результате сужения портальных вен и понижает кровообращение в печени из-за уменьшения артериальной и венозных фракций. Многие авторы считают, что развивающаяся гипоксия печени — одна из причин углубления и необратимости шока. Снижение венозного кровотока через печень ведет к задержке крови в сосудах портальной системы, в которых может скапливаться до 60—80% всей крови организма. Такое массивное патоло­гическое депонирование крови не только усугубляет общегемодинамические расстройства, но и препятствует оттоку крови из органов брюшной полости, вызывает их функцио­нальные и структурные нарушения вплоть до некрозов. На­рушение функционального состояния печени определяет возникновение новых патогенетических механизмов, ухудша­ющих течение шока.

Все указанные механизмы нарушения функционального состояния печени существуют и при экзотоксическом шоке, но при острых отравлениях воздействует и собственно ток­сическое вещество. Следует различать два основных патоге­нетических механизма повреждения печени: специфический, связанный с воздействием на печень веществ, цитотоксических для ее паренхимы, и неспецифический, зависящий от участия печени в поддержании гомеостаза в условиях шока. Специфическое поражение печени при отравлениях гепатотоксическими ядами и неспецифическое ее поражение при экзотоксическом шоке сосуществуют. В случаях тяже­лых отравлений, осложненных шоком, многие химические препараты (например, производные барбитуровой кислоты) приобретают нехарактерные для них гепатотоксические свойства.

Уже в раннем периоде экзотоксического шока возникают значительные расстройства воротного кровообращения и кровоснабжения печени: снижается артериальный приток, затрудняется венозный отток, повышается тонус сосудов печени и увеличивается сопротивление кровотоку в печеночном отделе портального русла, отмечаются признаки патологического депонирования крови в портальной системе и соответственно уменьшения ее объема в русле активной циркуляции.

При экзотоксическом шоке нарушается функциональное состояние почек, особенно при отравлении нефротоксическими ядами. С первых часов уменьшается клубочковая фильтрация, снижается эффективный почечный плазмоток, нарушается концентрационная способность и уменьшается количество выделяемой мочи.

Прогрессирующие нарушения регионарного кровообраще­ния усугубляют имеющиеся общегемодинамические рас­стройства и способствуют дальнейшему углублению шока при острой химической болезни.

**Микроциркуляция.** Изменения кровотока в терминальном отделе сосудистого русла могут быть сведены к относитель­ному повышению шунтирования кровотока в результате увеличения диаметра и числа артериовенозных анастомо­зов, ограничению капиллярного кровотока, депонированию части крови, главным образом в посткапиллярном отделе русла и капиллярах. Исследованиями последних лет уста­новлено, что нарушения микроциркуляции находятся в тес­ных причинно-следственных связях с изменениями системной и органной гемодинамики.

При различных видах шока наряду с общими неспеци­фическими механизмами расстройств микроциркуляции наблюдаются и некоторые особенности, зависящие от эти­ологического фактора.

Изменения кровотока микроциркуляционного русла при шоке химической этиологии практически не изучены. Из­вестно лишь, что даже при умеренных общегемодинамических сдвигах и удовлетворительном артериальном давлении у больных с тяжелой химической травмой заметно снижен кровоток в тканях, при нарастании гемодинамической недостаточности наблюдается резкое (более чем в 2 раза) замедление тканевого кровотока, а в ряде случаев и полное его прекращение.

**Перераспределение крови в организме.** Экзотоксический шок сопровождается типичным для конкретных видов от­равления перераспределением крови: при острых интокси­кациях прижигающими жидкостями и хлорированными углеводородами происходит депонирование крови в органах брюшной полости, при отравлении фосфорорганическими инсектицидами наблюдается скопление крови в мышцах конечностей, при отравлении снотворными и психоседативными препаратами создается депо крови в легочной ткани.

Таким образом, уже в раннем периоде шока, возникаю­щего при острых заболеваниях химической этиологии, наступают многочисленные и разнообразные нарушения гемоциркуляции на различных функциональных уровнях системы кровообращения.

**5.3.3. Нарушения функций жизненно важных систем организма при экзотоксическом шоке**

В период экзотоксического шока при быстрой химической болезни страдает функция практически всех жизненно важных систем организма. В патогенезе возникающих нару­шений участвуют многие факторы: общетоксическое и спе­цифическое («избирательное») воздействие химических ве­ществ на различные системы и органы, расстройства нейроэндокринной регуляции, кровообращения, кислородного режима и др. Эти факторы способствуют быстрому прогрессированию экзотоксического шока и ухудшению его прогноза.

Органы, наиболее чувствительные к расстройствам цирку­ляции, называют «шоковыми органами». К шоковым органам человека в первую очередь относятся легкие, почки и печень. Следует различать расстройства функции органов при шоке и после выведения из шока [Schuster Ch. P. et al., 1981]. При функциональных нарушениях пострадав­ший орган быстро восстанавливает утраченные функции после ликвидации шока. При органических изменениях шоковых органов после выведения из шока сохраняется нарушение или функция остается утраченной, развиваются «шоковое» легкое, «шоковая» почка, «шоковая» печень.

**5.3.4. Нарушения метаболического баланса, коагулирующих и реологических свойств крови**

Тканевая гипоксия при шоке возникает в результате расстройства микроциркуляции, нарушений реологических свойств крови, агрегации эритроцитов, повышения активно­сти свертывающей системы и сгущения крови.

Снижение кровотока в капиллярах приводит к недоста­точной доставке кислорода к тканям, неполному выведению конечных продуктов обмена и развитию метаболического ацидоза. У больных с экзотоксическим шоком уже на ранних стадиях, как правило, наблюдается развитие суб- или декомпенсированного метаболического ацидоза, который усугуб­ляется нарушениями дыхания.

Содержание молочной кислоты в смешанной венозной крови, характеризующее степень тканевой гипоксии и мета­болических расстройств, повышается уже в первые часы при экзотоксическом шоке и объясняется прямым поражением клеточных мембран токсическими веществами.

Для обозначения нарушений в системе гемостаза при острых заболеваниях химической этиологии используется термин «токсическая коагулопатия». Это разновидность тромбогеморрагического синдрома, проявляющегося гипер­коагуляцией, коагулопатией потребления, фибринолизом.

Токсическая коагулопатия при отравлении уксусной эс­сенцией зависит от процесса гемолиза и коагулянтного влияния поврежденных эритроцитов. Мощное тромбопластическое действие гемолизатов эритроцитов, высвобождение аденозиндифосфата и попадание в кровь тканевого тромбо-пластина в результате разрушения тканей уксусной эссен­цией способствуют быстрому образованию агрегатов тром­боцитов, которые, вызывая закупорку капилляров и стаз, способствуют образованию фибрина. При шоке, сопровожда­ющем отравление уксусной эссенцией, наблюдаются все три стадии ДВС-синдрома. Характерны ранние кровотечения из обожженных участков желудочно-кишечного тракта. Гемор­рагические явления могут стать еще более выраженными в связи с присоединением фибринолиза, что свидетельствует о крайней степени токсической коагулопатии, соответствующей стойкой декомпенсации экзотоксического шока.

При отравлении дихлорэтаном в течение первых 3 ч повышается фибриноген и растет фибринолитическая актив­ность, а затем развивается гипокоагуляция со сниженным содержанием фибриногена при значительном повышении гепарина и фибринолиза. Наблюдаются явления геморрагического диатеза, желудочно-кишечные кровотечения.

Токсической коагулопатии при отравлении фосфорорганическими инсектицидами свойственна стойкая гиперкоагуля­ция. Механизм гемостатических нарушений при данной пато­логии связан, по-видимому, не только с развитием шока и метаболического ацидоза, но и с непосредственным отри­цательным воздействием веществ этой группы на ферменты, участвующие в свертывании крови [Ананченко В.Г., 1977]. Основным проявлением токсической коагулопатии при остром отравлении снотворными средствами служат гипер- и гипокоагуляция. Первая (начальная) стадия характеризу­ется развитием гиперкоагуляции. Выраженная гиперкоагуля­ция отмечается при отравлении фенобарбиталом и снотвор­ными небарбитурового ряда, вместе с тем при интоксикации этаминал-натрием признаки гиперкоагуляции редки, что связано с более коротким действием препарата. Вторая стадия, гипокоагуляции, отчетливо наблюдается при отрав­лении снотворными препаратами и наиболее выражена при интоксикации этаминал-натрием. Третья стадия, гиперфибринолиз, выделена условно, поскольку трудно разграничить компенсаторный и патологический (вторичный) фибринолиз.

Таким образом, при всех видах острой химической бо­лезни отмечаются идентичные патологические сдвиги, соз­дающие условия для формирования синдрома токсической коагулопатии. Наибольшее значение в ее развитии имеют микроциркуляторные нарушения, гиповолемия и ацидоз. Од­нако наряду с этим при отравлении уксусной эссенцией и дихлорэтаном развиваются и выраженные нарушения ка­пиллярной проницаемости, обусловленные прямым токси­ческим действием на эндотелий сосудов.

Согласно классификации С. Raby (1970), выделяется первичный, вторичный и смешанный шок. «Первичный» шок обусловлен ДВС-синдромом (ДВС — коллапс — шок). При­чинами коллапса могут быть острая сердечная недостаточ­ность, неврогенная вазоплегия или гиповолемия. Патогенез «вторичного» шока можно представить как коллапс — шок — ДВС. «Смешанный» шок представляет собой комби­нацию первичного и вторичного шока, ДВС приводит к кровотечению, вызывающему резкие гемодинамические на­рушения, которые способствуют развитию вторичного шока и углублению ДВС-синдрома.

Гиперкоагуляция как проявление токсической коагулопатии обусловлена поражением ПНС и органов дыхания, метаболическим ацидозом, гемолизом, блокадой ретикуло эндотелиальной системы, поражением печени и почек [Кудряшов Б.А., 1975]. Развитие гиперкоагуляции способствует потреблению и удержанию ретикулоэндотелиальной системой факторов свертывания — фибриногена, тромбоцитов, что влечет за собой множественные тромбозы и вторичный фибринолиз [Hardaway R., 1969]. Гиперкоагуляция усу­губляет нарушение микроциркуляции легких, печени и почек.

Таблица 6

**Реологические показатели крови больных при острых, тяжелых отравлениях (М±а)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Контроль | Уксусная кислота | Дихлорэтан | Фосфорорганические инсектициды | Снотворные препараты |
| Гематокрит | 0,434 + 0,03 | 0,473 + 0,064 | 0,528 + 0,041 | 0,466 + 0,041 | 0,427 + 0,062 |
| Предел текучести, дин/см2 | 0,0518 + 0,016 | 0,1054 + 0,029 | 0,1346 + 0,082 | 0,0922 + 0,050 | 0,0923 + 0,045 |
| Агрегационный индекс, 10-6 дин/см2 | 1,0 + 0,14 | 1,75 + 0,75 | 1,51 + 1,16 | 1,46 + 0,69 | 2,18 + 0,78 |
| Кажущаяся вязкость, сПз | 37,2 + 7,1 | 64,0 + 31,0 | 70,8 + 20,2 | 59,6 + 47,1 | 54,2 + 28,8 |
| Кессоновская вязкость, сПз | 14,7 + 3,3 | 23,4+18,1 | 24,1 + 12,1 | 22,4 + 23,2 | 19,0+12,2 |
| СОЭ, мм/ч | 15,0 + 5,9 | 8,6 + 6,4 | 9,2+12,3 | 19,3+12,1 | 23,6+13,6 |

Экзотоксический шок развивается при отравлении ук­сусной эссенцией, характеризуется развитием ДВС-синдрома и нарушением микроциркуляции.

Шок при отравлении хлорированными углеводородами также смешанный, он обусловлен блокадой метаболической функции печени и формированием метаболического ацидоза.

При воздействии на организм снотворных препаратов развивается вторичный шок, поскольку в патогенезе нару­шений гемодинамики ведущее место занимает поражение нервной системы и сосудов с последующим развитием токси­ческой коагулопатии.

Шок при отравлении фосфорорганическими инсектици­дами представляется вторичным, обусловленным первичным поражением нервной системы и вторичным развитием токси­ческой коагулопатии. Так создается порочный круг: токси­ческая коагулопатия усугубляет нарушения микроциркуля­ции, а они усиливают коагулопатию.

В настоящее время установлено, что изменение реоло­гических свойств крови является таким же специфичным для шока нарушением микроциркуляции, как и ДВС-синдром.

Реологические показатели крови больных с острыми тя­желыми отравлениями представлены в табл. 6. Наблюдается увеличение предельного напряжения течения крови и кажу­щейся вязкости, полученной при скорости сдвига 1 с-1, но связь этих показателей с увеличением агрегационной спо­собности эритроцитов при различных отравлениях неоди­накова. При отравлении дихлорэтаном агрегационный пока­затель увеличивается недостоверно, увеличение предела текучести крови, вероятно, вызвано значительным повыше­нием гематокрита, а не агрегацией. При других формах отравлений ярко проявляются суспензионная нестабильность крови, патологическая агрегация. Вопрос о специфичности реологических расстройств, о прямом токсическом действии на кровь остается невыясненным.

Одним из факторов, определяющих рост предела текуче­сти, является гемолиз эритроцитов. В экспериментах с ис­пользованием донорской крови показано, что при неизменен­ном гематокрите 0,45 и концентрации свободного гемогло­бина от 5,5 до 20,0 г/л предел текучести растет пропорцио­нально увеличению степени гемолиза и при 20,0 г/л превы­шает предел текучести негемолизированной крови в 2 раза.

Исследование корреляций между нарушениями КОС в период экзотоксического шока и реологическими свойствами крови показало, что эти нарушения достоверно влияют только на предел текучести, но не на кажущуюся вязкость крови. Эти данные подтверждают существующие наблюде­ния о роли ацидоза в усилении агрегации эритроцитов [Струков А.И., Воробьева А.А., 1976; Laborit H., 1970].

**5.3.5. Нарушения нейрогуморальной регуляции**

Согласно современным представлениям о стрессорной реакции организма в патогенезе острых отравлений большое место занимают расстройства нейрогуморальной регуляции.

При тяжелых отравлениях с первых часов изменяются содержание 11-оксикортикостероидов плазмы крови, связы­вающая способность транскортина и активность некоторых ферментов крови — общей лактатдегидрогеназы, креатинин-фосфокиназы и дезоксирибозы. Наибольшие сдвиги выяв­ляются у больных с отравлением уксусной эссенцией, хло­рированными углеводородами и фосфорорганическими инсектицидами. Постоянно отмечается повышение 11-ОКС в плазме, снижение связывающей способности транскортина, увеличивается активность лактатдегидрогеназы, креатин-фосфокиназы и дезоксирибозы.

Отмечается усиление секреторной активности гипофиза и коры надпочечников, связанные с воздействием токсическо­го вещества и продуктов его метаболизма, а также влия­нием вторичных «соматогенных» изменений во внутренних органах. Гипоксия внутренних органов ведет к накоплению недоокисленных и токсических продуктов обмена веществ, служащих гуморальными раздражителями для гипофиза и коры надпочечников.

Основным местом метаболизма глюкокортикоидных гор­монов является печень. В условиях нарушенной микроцир­куляции в печени меняется метаболизм гормонов и уровень кортикостероидов в крови повышается. Связывающая спо­собность транскортина (гликопротеид, специфически свя­зывающий гидрокортизон и кортикостерон крови) при тяжелых формах отравлений снижается тем значительнее, чем сильнее поражена печень. Наибольшие сдвиги наблю­даются при отравлениях гепатотоксическими ядами.

При отравлении снотворными препаратами гормональные и ферментные сдвиги выражены меньше, содержание глюкокортикоидов или нормальное, или снижено. При отрав­лении фосфорорганическими инсектицидами выявляется повышенный уровень 11-ОКС, что связано с антихолинэстеразным эффектом, приводящим к стимуляции нейроэндо-кринной системы.

В патогенезе шока имеют значение свободные кинины, которые, являясь вазоактивными полипептидами, угнетают деятельность миокарда, повышают проницаемость сосуди­стой стенки, снижают артериальное давление. Роль кининовой системы при экзотоксическом шоке изучена недоста­точно. Учитывая значение гиповолемии при шоке и повы­шение протеолитической активности поджелудочной железы, способствующей активации кининовой системы, следует предполагать существенную роль кининов в патогенезе шока при острой химической болезни.

**5.3.6. Диагностика экзотоксического шока**

При развернутой картине шока со всеми специфическими признаками диагностика не вызывает затруднений, но не­редко приходится сталкиваться с неотчетливыми, стертыми проявлениями или пограничными состояниями. В литерату­ре эти вопросы широко обсуждаются. Предполагаемые диагностические тесты, либо неточны, либо не могут быть использованы для ранней диагностики шока. О шоке досто­верно свидетельствуют расстройства микроциркуляции, но клинических экспресс-методов оценки микроциркуляции практически нет. Врачи ориентируются на снижение артериального давления, бледность кожных покровов и малый пульс. Формально такой подход справедлив, поскольку он ориентирует врача на немедленные действия.

Шок в патофизиологическом понимании — динамический процесс, связанный с развитием недостаточности централь­ного, регионарного и периферического кровообращения, приводящий к нарушениям метаболизма, функциональным и структурным изменениям в органах и тканях.

По мнению Р.М. Баевского (1979), систему кровообра­щения следует рассматривать как «универсальный индика­тор адаптационно-приспособительной деятельности целост­ного организма».

Постоянство и типичность нарушений гемодинамики, обнаруживаемых у больных с острыми отравлениями, по­зволяют считать их надежным основанием для диагноза. Вместе с тем шок — это прежде всего клинический синдром, возникающий при воздействии определенного этиологиче­ского фактора (химического агента, вызвавшего отравле­ние) и шок всегда сопровождается метаболическими рас­стройствами. Выделяют критическое состояние для возник­новения шока (предшок), начальный шок, развитой шок. Эта условная схема рассчитана на анализ первичной информации, но облегчает деятельность врачей скорой меди­цинской помощи, реаниматологов и врачей-токсикологов, ориентируя на строго определенный объем терапии.

Признаки шока возникают в различные сроки: при при­еме веществ прижигающего действия и дихлорэтана через 1—2 ч, при приеме фосфорорганических инсектицидов — спустя 3—5 ч, при приеме токсической дозы снотворных и психоседативных препаратов — через 6—12 ч.

**Диагностические признаки стадий экзотоксического шока**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Стадии шока | Клинические проявления | Концентрация хи­мического агента | Гемодинамика | Реологические, метаболи­ческие и другие расстройства |
| I. Критическое состо­яние для возникнове­ния шока (предшок) | Сознание сохранено, психомоторное беспо­койство. Кожные по­кровы обычной окрас­ки. Диурез нормаль­ный | Пороговые, крити­ческие | Артериальное давление сохра­нено или повышено, тахикар­дия до 100 уд/мин. Волемия или гиповолемия (масса цир­кулирующей крови снижена на 10—15%). Колебания УОК, МОК, ЦОК+10—20%. Уме­ренное снижение капиллярного кровотока. Неустойчивость то­нуса сосудов различных обла­стей. Колебания общего пери­ферического сопротивления ±10-20% | Отсутствуют или умерен­ное повышение (на 10— 15%) гематокрита |
| II. Начальный шок | Психомоторное воз­буждение или затор­моженность. • Блед­ность кожных покро­вов, похолодание ко­нечностей. Умеренная олигурия (до 20 мл/ч) | Критические | Артериальное давление норма, повышено, понижено (систоли­ческое давление не ниже 90 мм рт. ст.). Центральное венозное давление снижено. Тахикардия 120 уд/мин. Гиповолемия (по­теря 15—30% МЦК). Колеба­ния УОК, МОК, ЦОК, ОПС+ 15—30/6. Снижение пери­ферического и портального кровотока | Повышение показателя гематокрита на 15—30%, повышение лактата крови на 15—30%, умеренный метаболический ацидоз |
| III. Развитый шок | Заторможенность или коматозное состояние. Одышка, цианоз и бледность кожных по­кровов. Гипотермия, холодный пот. Олигу­рия (менее 20 мл/ч) | Критические, необратимые | Артериальное давление сниже­но (систолическое давление ни­же 90 мм рт. ст.) Центральное венозное давление — отрица­тельное. Тахикардия 120уд/мин и более или брадикардия. Из­менения показателей гемодинамики на всех функциональных уровнях на 25—80%. Признаки патологического депонирования крови | Повышение гематокрита, лактата крови на 25— 75%, выраженный метаболический ацидоз |

**5.3.7. Оценка тяжести и прогноз экзотоксического шока.**

После установления диагноза необходимо определить тя­жесть шокового состояния. Любой показатель в отдельно­сти не дает полного представления об изменениях гомеостаза в норме и тем более в условиях патологии. Однократ­ное исследование клинико-гемодинамических показателей, используемое для диагностики шока при острой химической болезни, не позволяет с достоверностью судить о тяжести шока и его прогнозе.

Первостепенное значение для оценки тяжести экзоток­сического шока имеет динамическое наблюдение за клини­ческой симптоматикой и состоянием гемодинамики.

На основании реакции системы кровообращения на ин­тенсивную противошоковую терапию с учетом клинического состояния и данных токсикологического обследования можно говорить о следующих степенях тяжести экзотоксического шока.

Шок I степени — компенсированный шок. Он обусловлен пороговыми или критическими концентрациями химическо­го вещества, вызвавшего отравление. Сознание больных чаще сохранено (при отравлении снотворными препаратами сознание отсутствует), пострадавшие возбуждены или за­торможены. Пульс слабого наполнения, частый; артери­альное давление не ниже 90 мм рт. ст. Умеренная олигурия (до 20 мл/ч). Независимо от выраженности первичных гемодинамических расстройств интенсивная противошоковая терапия в течение 6 ч дает положительный эффект.

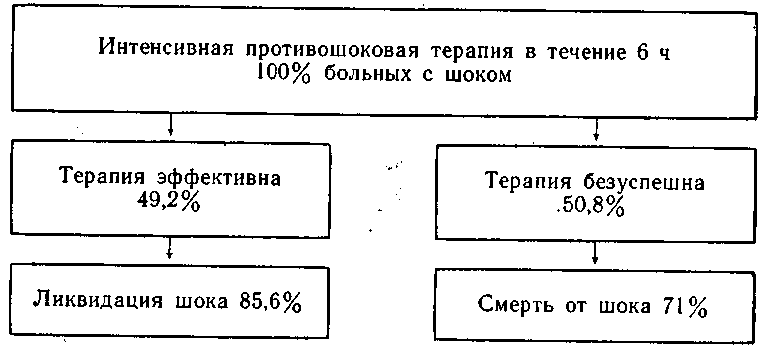
Шок II степени — обусловлен критическими концентра­циями токсического вещества в организме. Сознание может быть сохранено, но больные резко заторможены, адинамичны. Отмечаются бледность и акроцианоз, выраженная одышка, тахикардия, олигурия (менее 20 мл/ч), гипотензия ниже 90 мм рт. ст. Гемодинамические расстройства более глубокие и стойкие, тенденция к восстановлению парамет­ров гемодинамики наблюдается спустя 6—12 ч и более на фоне противошоковых мероприятий.

Шок III степени — обусловлен критическими или смер­тельными концентрациями химического вещества, вызвав­шего отравление. Несмотря на интенсивную противошоко­вую терапию в течение 6—12 ч положительная динамика либо отсутствует, либо оказывается нестойкой.

Шок IV степени — необратимый экзотоксический шок, обусловлен необратимыми концентрациями токсического вещества в организме или длительно сохраняющимися кри­тическими концентрациями. Общее состояние больных крайне тяжелое, развивается кома, артериальное давление снижается ниже 70 мм рт. ст., у пострадавших возникает олигоанурия, конечности холодные, цианотичные. Исходные величины гемодинамических показателей находятся на кри­тическом уровне и несмотря на проводимые реанимацион­ные и противошоковые мероприятия положительная дина­мика отсутствует или наблюдается дальнейшее прогрессирование расстройств гемоциркуляции. Эффекта от лече­ния нет, или он незначителен.

Отравления имеют многогранную симптоматику и сопро­вождаются разнообразными, взаимообусловленными и не зависящими друг от друга патофизиологическими процесса­ми. Выделение «факторов риска», доминирующих в патоге­незе и определяющих прогноз шока, имеет известную прак­тическую ценность, так как позволяет сосредоточить внимание врача на их выявлении и безотлагательном лечении.

Наиболее ценным прогностическим критерием при экзотоксическом шоке представляется реакция системы крово­обращения на интенсивную противошоковую терапию. Зави­симость исхода шока от реакции системы кровообращения на противошоковую терапию представлена ниже.



Что касается патогенеза необратимых состояний при экзотоксическом шоке, то, по-видимому, основную роль в нем играют собственно повреждающее действие токсиче­ских веществ и продолжающаяся гипоксия органов и тканей. Одной из очевидных причин нарушения жизнедеятельности и гибели клеток при химической болезни являются прямое токсическое повреждение мембранных структур и расстрой­ства клеточного метаболизма, что ведет к глубоким изме­нениям специфических функций тканей — регулирующей (при поражении нервной системы), сократительной (при поражении миокарда), выделительной (при поражении почек) и др. Сочетанное нарушение указанных функций препятствует полному проявлению компенсаторных реакций, которые осуществляются, как правило, в результате уси­ления деятельности сопряженных с пораженным органом систем организма. В этих условиях состояние необратимости развивается быстро, чем и объясняется высокая летальность при шоке химической этиологии именно в первые сутки. Лечебные мероприятия не могут нормализовать гомеостаз, немаловажную роль при этом играют резкая гипореактивность сосудов микроциркуляции, повышение проницаемости сосудов, в результате чего инфузионная терапия, являющаяся мощным противошоковым средством, оказывается неэффективной, введенная жидкость депониру­ется в сосудах. Указанные расстройства усиливают патоло­гические явления.

Проблема необратимости при экзотоксическом шоке так же, как и при других экстремальных состояниях, в настоя­щее время не может считаться решенной. Следует, по-види­мому, согласиться с тонкой зрения В.К. Кулагина (1978), считающего, что о необратимости можно говорить тогда, когда применение всего набора методов и средств терапии оказывается безуспешным, а прогноз должен строиться на основании не только оценки состояния организма, но и реально возможном в конкретных условиях объеме реани­мационных мероприятий.

5.3.8. **Лечение экзотоксического шока**

Успешное лечение экзотоксического шока обеспечивает­ся сочетанием этиотропного, патогенетического и симптома­тического направлений.

Установление гиповолемического характера шока при острой химической болезни и тяжелые расстройства систе­мы кровообращения определяют необходимость восстановле­ния адекватного объема циркулирующей крови и одновре­менной нормализации ее реологических свойств. Шок разви­вается на токсикогенной стадии острого отравления, когда химический агент находится в организме и оказывает свое специфическое токсическое действие. Очевидно, что хими­ческое вещество, вызвавшее отравление, является не только пусковым фактором в возникновении шока, дальнейшее пребывание его в организме повреждает функции и струк­туры различных органов и систем, способствуя прогрессированию и необратимости шока. Следовательно, лечение может быть успешным только при возможно более раннем и полном удалении из организма токсического вещества или его метаболитов. Помимо этого, в комплекс лечебных мероприятий включаются методы симптоматической терапии.

Основными принципами противошоковой терапии при острой химической болезни являются восстановление аде­кватной гемоциркуляции, ускоренное выведение из организ­ма яда, восстановление нарушенных функций органов и систем с учетом избирательной токсичности химических соединений.

Восполнение объема циркулирующей крови и нормализа­ция ее состава — самое важное мероприятие комплексной терапии шока любой этиологии.

Инфузионная терапия при шоке включает введение коллоидных, кристаллоидных и бессолевых растворов. Чаще всего используют коллоидные плазмозамещающие раство­ры — полиглюкин и реополиглюкин, физико-химические свойства которых обеспечивают их длительную циркуляцию. Эти препараты обладают антитромбическими свойствами. Не следует вводить декстраны более 1,5 л/сут в связи с их возможным отрицательным влиянием на реологические свойства крови при введении в больших количествах. Из других плазмозамещающих растворов можно использовать желатиноль, альбумин, гемодез.

При экзотоксическом шоке обязательно вводят гипер­тонические растворы глюкозы с инсулином и новокаином, способствующие поддержанию коллоидно-осмотического да­вления плазмы и препятствующие экстравазации жидкости. Сбалансированные растворы электролитов вводят под кон­тролем гематокрита, содержания калия, кальция и натрия в плазме крови.

Особое внимание следует уделять устранению метаболи­ческих нарушений. Нейтрализация факторов ацидоза произ­водится с помощью ощелачивания плазмы 4—8% раство­ром гидрокарбоната натрия. Количество гидрокарбоната натрия, необходимое для коррекции КОС, рассчитывают по известной формуле Аструпа, а при шоке, вызванном кисло­тами, по формуле: 4% раствор NaHCO3 (мл)=масса тела (кг)ХВЕ (ммоль/л), составленной в расчете на нейтрали­зацию дополнительных факторов ацидоза [Осьмаков В.Я, 1979].

Количество, длительность и скорость введения инфузионных растворов определяются тяжестью расстройств гемодинамики в каждом конкретном случае по восстановлению гемодинамических параметров. Больным с декомпенсированным шоком при резко сниженных (на 50% и более) основных показателях гемодинамики и снижении артериального давления ниже 80 мм рт. ст. проводится интенсивная инфузионная терапия: быстрое струйное введение 400— 500 мл коллоидных растворов, подогретых до 36 град. С (под давлением 100—120 мм вод. ст., создаваемым пневма­тической грушей, соединенной с аппаратом Боброва), и капельное внутривенное введение со скоростью 750— 1000 мл/ч. В крайне тяжелых случаях показано внутриарте-риальное нагнетание жидкости. Интенсивная инфузионная терапия проводится до повышения гемодинамических по­казателей на 40—50% исходных значений у того же боль­ного. Обычно требуется 2—3 л растворов. В дальнейшем проводится поддерживающая инфузионная терапия — ка­пельные внутривенные вливания со скоростью 300—500 мл/ч. Количество введенной жидкости в среднем составляет 3—5 л/сут, но при соответствующих показаниях оно увеличивается до 10—15 л/сут. Следует придерживаться правила: количество введенной жидкости должно превы­шать потерю МЦК в 2,5—3 раза.

Одним из основных осложнений при проведении инфузионной терапии является перегрузка малого круга крово­обращения, что трудно предусмотреть даже при динами­ческом измерении центрального венозного давления. Надеж­ным критерием ранней диагностики гипергидратации легких может служить показатель центрального объема крови (оперативно измеряется методом импедансметрии). Превы­шение центрального объема крови более чем на 20% кон­трольной величины (18 мл/100 г ткани) служит показанием для ограничения, а на 40% и более — для прекращения инфузий.

Периферический кровоток при экзотоксическом шоке восстанавливается значительно позднее, чем центральная гемодинамика, поэтому поддерживающая инфузионная те­рапия показана и после нормализации центрального крово­обращения еще не менее 2 сут.

Для восстановления гепатопортального кровообращения, резко нарушенного при экзотоксическом шоке, лекарствен­ные препараты и инфузионные растворы вводят через реканализованную пупочную вену непосредственно в порталь­ную систему. Трансумбиликальный способ инфузионной терапии создает более высокую концентрацию лекарствен­ных препаратов в печени, чем обычные методы введения, и применяется для воздействия на токсический процесс и улучшения органной гемодинамики.

Противопоказаний к использованию данного метода прак­тически нет, относительное противопоказание — анурия при выраженной гипергидратации.

Реканализация пупочной вены осуществляется по методике Г.Е. Островерхова и А.Д. Никольского (1964), оптимальная скорость инфузий — 25—30 капель в минуту. Длительность инфузий может колебаться в пределах от нескольких часов до 2—3 сут в зависимости от состояния больного и данных динамического контроля центральной и гепатопортальной гемодинамики. Вводят те же растворы, что и при обычной инфузионной терапии, подогретые до 37° С, а также гепарин для улучшения регионарной микроциркуляции.

Трансумбиликальное введение лекарственных препаратов наиболее надежно корригирует патологическое депонирова­ние крови в сосудах портальной системы при экзотокси­ческом шоке и является эффективным профилактическим и лечебным мероприятием при токсических гепатопатиях, возникающих при отравлении гепатотоксическими ядами и ухудшающих течение и прогноз шока.

К специальной терапии, направленной против шока и его последствий, относят дифференцированную фармакотерапию.

При шоке, вызванном приемом прижигающих жидкостей и дихлорэтана, с высоким общим периферическим сопроти­влением и сохраненным артериальным давлением больным назначают нейроплегические (5 мг дроперидола внутривенно в составе нейролептаналтезирующей смеси с 0,1 мг фентанила) и спазмолитические (2 мл 2% раствора папаверина, 1 мл 0,2% раствора платифиллина) препараты. Хороший эффект достигается при введении смеси 50 мл 2% раствора новокаина с 500 мл 10—15% раствор глюкозы, обладаю­щей выраженным ганглиоблокирующим и адренолитическим свойством.

При гипотензии на фоне повышенного общего перифери­ческого сопротивления вводят глюкокортикоиды (гидро­кортизон не менее 300 мг/сут, преднизолон до 1000 мг/сут). Введение глюкокортикоидов при сниженной периферической резистентности сосудов неэффективно. При отравлении фосфорорганическими инсектицидами и снотворными пре­паратами отчетливый положительный эффект дает введение симпатомиметических препаратов — норадреналина и допамина, которые стимулируют сердечную мышцу и снимают патологическую вазодилатацию. Для норадреналина началь­ная минимальная доза 1—2 мл, общее количество препа­рата до 50 мл при непрерывном введении в течение 3— 48 ч. Начальная минимальная доза допамина 300— 500 мкг/мин, общее количество — 20 мл при непрерыв­ном введении внутривенно в течение 5—56 ч. Норадреналин больше, чем допамин, повышает общее периферическое сопротивление, преимуществом допамина является быстрое восстановление диуреза.

Открытие эндорфиновой системы и результаты изучения ее роли в патогенезе шока позволяют рекомендовать внутри­венное введение налоксона (опиатного антагониста) в дозе 5 мг/кг. Применение налоксона блокирует эффект бета-эндорфина и позволяет простагландинам и катехоламинам восста­новить контроль за циркуляцией.

Комплексное лечение экзотоксического шока должно включать профилактику и лечение осложнений со стороны сердца. Всем больным показано профилактическое введе­ние препаратов, улучшающих обменные процессы: витами­нов группы В (витамины В1, В6 по 2—3 мл 5% раствора внутривенно или внутримышечно), кокарбоксилазы по 100 мг внутривенно, АТФ по 1—2 мл внутривенно капельно на 200—300 мл жидкости. Дистрофические изменения в мио­карде требуют для улучшения инотропной функции сердца дробного введения небольших доз норадреналина и допамина по 1—2 мл и 5—10 мл соответственно на 300 мл жидкости 1—2 раза в сутки.

При отравлении кардиотоксическими веществами допол­нительно проводят специфическую антидотную терапию, лечение аритмией и др. Принципы этой терапии изложены ниже.

Антикоагулянты признаны составной частью противошоковой терапии, препаратом выбора является гепарин, кото­рый вводят внутривенно в дозе до 75 000 ЕД/сут с после­дующим снижением дозы до 25 000 ЕД/сут в течение 2—3 дней под контролем коагулограммы. Антикоагулянтную тера­пию отменяют постепенно, в течение 2—3 дней, в связи с опасностью развития вторичных тромбозов вен и тромбоэм­болии, особенно при отравлении психотропными препара­тами. При шоке эффективна регионарная гепаринизация, улучшающая микроциркуляцию.

Из других мероприятий, проводимых при экзотоксическом шоке, следует отметить стимуляцию выделительной функции почек внутривенным введением диуретиков (100—150 мг лазикса), поддержание оптимального газообмена с помощью ИВЛ, купирование боли диализирующими препаратами, наркотиками, применение холинолитиков, антигистаминных и нейролептических средств, кислородотерапию, антибактери­альную терапию. В последние годы для борьбы с гипок­сией применяют антигииоксанты (гутимин, амтизол, оксибутират натрия и др.), но такое лечение еще недостаточно разработано.

На поздних стадиях шока имеют значение расстройства обмена веществ, нарушение функции клеток, ферментных систем, что явилось обоснованием нового направления в лечении шока — использования различных препаратов экзо­генной холинэстеразы. Механизм выраженного терапевти­ческого действия холинэстеразы не вполне ясен. Предпо­лагают, что холинэстераза ослабляет действие ацетилхолина, влияет на проницаемость и резистентность сосудистых клеточных и субклеточных мембран.

Для ускоренного выведения токсических веществ из организма широко используют методы экстренной детоксикации, чаще — гемосорбцию. Гемосорбция при шоке воз­можна только после стабилизации основных показателей гемодинамики на субкомпенсированном уровне, поскольку сама операция угнетает гемоциркуляцию. При удовлетвори­тельном исходном состоянии системной гемодинамики это влияние минимально и кратковременно, но при выраженной недостаточности кровообращения гемосорбция способствует углублению гемодинамических сдвигов. В случаях прогресси­рующего шока, когда расстройства гемодинамики не устра­няются интенсивной противошоковой терапией, методом вы­бора для активной детоксикации организма становится перитонеальный диализ, не оказывающий отрицательного влияния на гемодинамику. В целом искусственная детоксикация для лечения шока оправдана и способствует быст­рому восстановлению гемодинамики.

Поддержание функций жизненно важных систем при шоке химической этиологии в принципе не отличается от общепринятого в реанимационной практике и проводится в каждом конкретном случае с учетом избирательной ток­сичности отравляющего вещества. Важным компонентом противошоковой терапии при острых отравлениях считается специфическая антидотная терапия.

Экзотоксический шок быстро прогрессирует, поэтому боль­шое значение приобретает раннее, уже на догоспитальном этапе, проведение лечебных мероприятий. Схему комплексного лечения экзотоксического шока см. *Приложение 3.*

В комплексном лечении шока недопустимы абсолютная стандартизация и схематизация, нужен индивидуальный подбор патогенетически обоснованных компонентов терапии на основе данных клинико-лабораторно-инструментального контроля, прежде всего состояния гемодинамики в процессе лечения.

**5.4. ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

Гипертонический синдром может развиться в раннем периоде различных острых тяжелых экзогенных отравлений как клиническое проявление, «стресс-реакции» организма на химическую травму с возникновением экзотоксического шока.

При отравлении фосфорорганическими инсектицидами развитие гипертонического синдрома обусловлено совокуп­ностью действия препаратов этой группы на центры про­долговатого мозга, симпатические ганглии, хеморецепторы каротидных клубочков и мозговое вещество надпочечни­ков.

Гипертонический синдром возможен на начальной стадии острых ингаляционных отравлений прижигающими ядами (аммиак, пары хлора и др.). Спазм сосудов возникает рефлекторно, в ответ на раздражение верхних дыхательных путей. Выявляется отчетливая связь гипертонического синдрома с асфиксией вследствие как обтурационных про­цессов в легких, так и аноксемии (отравления угарным газом, анилином и др.).

Лечению гипертонического синдрома должны предшест­вовать мероприятия по нормализации легочной вентиляции, антигипертензивные препараты назначают в обычных тера­певтических дозах

**5.5. РАССТРОЙСТВА РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА**

Нарушения ритма и проводимости сердца при острых от­равлениях являются следствием кардиотоксического дейст­вия различных веществ растительного, животного или хи­мического происхождения. Летальность при отравлениях кардиотоксическими веществами, связанная непосредственно с нарушением сердечной деятельности, составляет около 20% [Савина А.С., 1984]. Дозы наиболее распространенных кардиотоксических веществ, вызывающие указанные расстройства, следующие:

|  |  |
| --- | --- |
| Дигоксин (сердечные гликозиды) | Около 3 мг |
| Обзидан (индерал) | » 2 г |
| Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин) | » 0,5 г |
| Пахикарпин | » 1 г |
| Окситоцин | » 60 ЕД |
| Аконит | 10 мл 0,05% настойки |
| Чемерица | Около 30 мл настойки |
| Заманиха | » 50 мл настойки |
| Хинин (хинидин) | *»* 2 г |
| Соли бария | » 0,5 г |
| Калия хлорид | *»* 15 г |
| Карбофос (фосфорорганические ин­сектициды) | Около 10 мл |

**5.5.1. Виды нарушений ритма и проводимости сердца**

Механизмы расстройств ритма и проводимости сердца многообразны, но в большинстве случаев обусловлены изменениями нейрогуморальной регуляции работы сердца и расстройствами проницаемости клеточных мембран для ка­лия, натрия, кальция.

Наиболее подробно изучено кардиотоксическое действие дигиталиса, затрудняющего поступление калия в клетку. Этот эффект связан с ингибированием фермента аденозин-трифосфатазы, необходимого для активного транспорта ионов через клеточную мембрану.

При отравлении дигиталисом наблюдаются боли в облас­ти сердца, напоминающие стенокардию, общая слабость, изменения пульса, падение артериального давления.

Дигиталисные препараты способны вызвать любые рас­стройства ритма и проводимости: эктопические аритмии, же­лудочковую экстрасистолию, атриовентрикулярную блокаду различных степеней и атриовентрикулярную блокаду в соче­тании с мерцательной аритмией (синдром Фредерика), фиб-рилляцию желудочков, остановку сердца.

Развивающаяся при отравлении дигиталисными препа­ратами гиперкалиемия не всегда соответствует выражен­ности изменений ЭКГ, и, по данным ряда авторов, содержа­ние калия в крови — более достоверный прогностический признак, чем данные ЭКГ.

При острых отравлениях сердечными гликозидами у больных, длительно принимавших эти препараты, кардио-токсический эффект проявляется при значительно большей дозе (до 10 мг), а характерные изменения ЭКГ развиваются после появления клинической, симптоматики: желудочно-ки­шечных расстройств (тошнота, рвота, боли в животе), рас­стройств зрения (появление темных и цветных пятен, колец, шаров перед глазами) и психоневрологических нарушений (головокружение, адинамия, зрительные галлюцинации и «дигиталисный делирий»).

Обзидан (индерал) — специфический бета-адреноблокатор, ослабляющий влияние симпатической импульсации на бета-адренорецепторы сердца, блокирующий положительный хроно- и инотропный эффект адреналина. В патогенезе кардиотоксического действия этого препарата большое значение имеют угнетение сократительной способности миокарда и быстрое снижение сердечного выброса, приводящее к необ­ратимому коллапсу.

В токсических дозах обзидан вызывает синусовую брадикардию (до 40 уд/мин), атриовентрикулярную блокаду различной степени.

Тяжелые расстройства ритма и проводимости сердца наблюдаются при отравлении трициклическими антидепрес­сантами. Механизм их кардиотоксического эффекта недоста­точно ясен, но основная роль, по-видимому, принадлежит отрицательному инотропному действию этих препаратов на сердце, в основе которого лежит угнетение активности мем­бранной аденозинтрифосфатазы с последующим подавле­нием активного транспорта ионов. Ряд авторов отмечают повышенную возбудимость миокарда, связанную со значительным выбросом катехоламинов.

Больные с тяжелым отравлением трициклическими анти­депрессантами находятся в сопорозном или коматозном состоянии, на ЭКГ отмечаются синусовая тахикардия, за­медление внутрижелудочковой проводимости, атриовентрикулярная блокада различных степеней, внутрижелудочковая блокада, фибрилляция желудочков, остановка сердца.

Окситоцин — препарат задней доли гипофиза, вызы­вающий сокращение матки, оказывает кардиотоксическое действие, связанное с нарушением проницаемости клеточных мембран миокарда. Электрокардиографические изменения проявляются синусовой тахикардией, замедлением внутри-желудочковой проводимости, внутрижелудочковой блокадой.

При острых отравлениях токсическими дозами пахикарпина часто развиваются разнообразные нарушения ритма и проводимости сердца. Пахикарпин — алкалоид, блокирую­щий Н-холинореактивные системы и подавляющий действие ацетилхолина. Отравления возникают у женщин, использую­щих токсические дозы препарата для внебольничного пре­рывания беременности.

Кардиотоксический эффект пахикарпина связан с прямым угнетением проницаемости мембран для активного траспорта ионов. Расстройства ритма и проводимости сердца нередко становятся ведущими в клинической картине интоксикации пахикарпином: на ЭКГ наблюдаются изменения, связанные с нарушением возбудимости или проводимости сердца — та­хикардия, замедление внутрижелудочковой проводимости, групповые политопные желудочковые экстрасистолы, атриовентрикулярная блокада, фибрилляция и трепетание желу­дочков, остановка сердца. Нейротоксическое действие пахикарпина проявляется коматозным состоянием, нарушениями зрения и слуха, нистагмом, атаксией, судорогами, расст­ройствами дыхания.

Сходный механизм кардиотоксического действия имеется при острых отравлениях другими алкалоидами: аконитином (аконит, иссыккульский корень, голубой лютик), кониином (болиголов, омег пятнистый), вератрином (чемерица), вызы­вающими однотипные изменения ритма и проводимости сердца. Все указанные алкалоиды представляют собой сложные азотистые вещества стероидной природы, близкие по химическому строению к наперстянке.

Акониты, произрастающие в Казахстане, бывают частой причиной отравления населения этих мест, широко исполь­зуются в народной медицине. Основное действующее начало растения — высокотоксичный алкалоид аконитин и другие алкалоиды курареподобного и ганглиоблокирующего дейст­вия. Аконитин — яд, влияющий на периферические нервные окончания, нервные синапсы, жизненно важные центры про­долговатого мозга, причем в малых дозах он оказывает возбуждающее, а в больших — угнетающее, парализующее действие.

При легком отравлении наблюдаются брадиаритмия, еди­ничные экстрасистолы. У большинства пострадавших со среднетяжелым и тяжелым отравлением развиваются пароксизмальная тахикардия (значительно реже — брадикардия), групповая экстрасистолия или ритмированная аритмия (би- или тригеминия), переходящая в фибрилляцию желудочков; нарушение проводимости проявляется блокадой ножек пучка Гиса, частичной или полной атриовентрикулярной блокадой.

Настойка чемерицы белой, содержащая алкалоид вератрин, используется сельским населением для борьбы с до­машними насекомыми. При приеме внутрь вызывает отрав­ления, сходные по клиническим признакам с отравлениями аконитом. Развиваются брадикардия, атриовентрикулярная блокада, мерцание и трепетание желудочков. В крайне тяже­лых случаях возникает аритмогенный коллапс. Кардиотоксическое действие обусловлено раздражением вератрином хеморецепторов синокаротидных зон и желудочков сердца с возбуждением центров блуждающего нерва.

Настойка заманихи, относящейся к семейству аралиевых и напоминающей по действию женьшень, элеутерококк, об­ладает кардиотоксическим свойством, которое обусловлено флавоногликозидами и гликозидами — производными кума­рина. При тяжелых отравлениях наблюдаются выраженная синусовая брадикардия, замедление предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости с развитием коллапса.

Хинин в токсических дозах дает кардиотоксический эффект. Более подробно изучено кардиотропное действие изо­мера хинина — алкалоида хинидина, который, как и другие противоаритмические препараты (новокаинамид, сердечные гликозиды), в токсической дозе может вызвать угнетение мембранной проницаемости для ионов калия, ухудшение деполяризации и проводимости в сердце. На ЭКГ выявляются политопные экстрасистолы, замедление предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости. Как правило, развивается тяжелый коллапс.

При острых отравлениях героином кардиотоксический эф­фект обусловлен сочетанным влиянием многих факторов: антихолинэстеразного действия, усиливающего тонус блуж­дающего нерва, дыхательной гипоксии вследствие угнетения дыхательного центра, снижения частоты дыхания и аль­веолярной вентиляции, что способствует возникновению аритмий. Отравления героином сопровождаются специфи­ческими нарушениями ритма с молниеносным развитием мерцаний предсердий, коллапса и отека легких.

Кардиотоксическое действие обнаружено у некоторых ядов животного происхождения, в частности у тетродотоксина, содержащегося в икре и половых железах рыбы фугу, обитающей в тропических морях. Это яд небелковой при­роды, его общетоксическое действие связано с блоком прове­дения нервного импульса по аксону в результате уменьшения проницаемости клеточной мембраны для натрия. Тяжелые нарушения внутрисердечной проводимости и аритмии (экст­расистолия, мерцательная аритмия) связаны с указанными выше нарушениями проницаемости мембран и дыхательной гипоксией.

Известно кардиотоксическое действие калия: сердечные аритмии вследствие гиперкалиемии часто возникают при острой почечной и печеночно-почечной недостаточности ток­сической этиологии; быстрое внутривенное введение калия может вызвать остановку сердца.

При острых отравлениях растворимыми солями бария (хлорид, нитрат, хлорат, карбонат и сульфид) вследствие повышенной проницаемости клеточных мембран и капилля­ров, развиваются брадикардия, бигеминия, групповые поли­топные желудочковые экстрасистолы, фибрилляция желу­дочков.

Определенный кардиотоксический эффект присущ фосфорорганическим инсектицидам, способным вызывать тяже­лые расстройства ритма и проводимости сердца. Токси­ческое воздействие фосфорорганических инсектицидов на сердце связывают с антихолинэстеразным влиянием на М- и Н-холинореактивные системы миокарда, а также действием на холинореактивные структуры ЦНС, блуждающего нерва. В основе специфического действия фосфорорганических инсектицидов лежат нарушение обмена ацетилхолина и на­копление его в организме. Известно, что ацетилхолин, являясь медиатором нарвного импульса в холинергических синапсах, осуществляет деполяризацию клеточной мембра­ны, т.е. обмен ацетилхолина связан с движением ионов. Накопление большого количества свободного ацетилхолина изменяет нормальное содержание ионов калия и натрия в различных тканях, увеличивая содержание внутриклеточного калия, что приводит к изменениям сердечного ритма. Этому же способствует возбуждение парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Тяжелые отравления фосфорорганическими инсектици­дами могут вызывать брадикардию, нарушение атрио-ветрикулярной проводимости и характерное замедление проведения импульса по сократительному миокарду, что про­является резким увеличением электрической систолы (систо­лического показателя) на ЭКГ [Савина А.С., 1970]. Иногда развивается фибрилляция желудочков, приводящая к смерти.

Кардиотропные вещества с первичным специфическим кардиотоксическим эффектом вызывают быстрое развитие синдрома малого выброса и внезапную смерть вследствие аритмогенного коллапса. Экзотоксический шок имеет при­знаки кардиогенного шока.

**5.5.2. Лечение нарушений ритма и проводимости сердца при острых отравлениях**

Лечение складываетря из антиаритмической терапии, ис­пользования средств кардиотонического и положительного инотропного действия на миокард, специфической антидотной терапии, мер по ускоренному выведению из орга­низма токсического вещества; вызвавшего отравление.

Выбор противоаритмического препарата чаще всего опре­деляется видом и тяжестью развившихся нарушений ритма и проводимости сердца, но при отравлениях некоторыми кардиотоксическими веществами рекомендуется использо­вать ряд специфических лекарственных средств, применение которых более патогенетическое.

При желудочковой тахиаритмии показано введение поля­ризующей смеси — раствора глюкозы с инсулином, которая подавляет эктопический ритм нарушения проводимости, сни­жает потерю калия и задержку натрия, улучшает сокра­тимость миокарда и коронарный кровоток. Показано введение хлорида калия, панангина под контролем содержания электролитов плазмы.

При брадикардии и брадиаритмии вводят препараты, обеспечивающие «эффективную» тахикардию — атропин, новодрин, изопреналин (изупрел) до нарастания пульса до 80—100 уд/мин.

При отравлении ганглиоблокаторами (пахикарпин) тахиаритмия и нарушения проводимости сердца ликвидируются под влиянием специфической терапии прозерином (до 30 мг/сут), витамином B1 (до 50 мг/сут) и АТФ (до 15 мг/сут).

При отравлении амитриптилином прозерин (эзерин) так­же является фармакологическим антагонистом, уменьшаю­щим тахиаритмию.

Если в кардиотоксическом эффекте преобладают нару­шения типа желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии и фибрилляции желудочков, то используется лидокаин (до 500 мг). Его действие сходно с действием новокаинамида, но не сопровождается гипотензивным эффек­том.

При выраженной парасимпатической стимуляции сердца, которая ярко проявляется при отравлении многими расти­тельными алкалоидами — мускарином (грибы мухоморы), вератрином (чемерица), кониином (болиголов), аконитом и др., применяют холинолитические препараты (атропин, метацин, скополамин), блокирующие действие ацетилхолина на холинореактивные структуры.

В целом из противоаритмических средств при острых отравлениях следует использовать обзидан (анаприлин, индерал), который улучшает кровоснабжение миокарда и снимает отрицательный эффект катехоламинов, повышаю­щих потребность миокарда в кислороде.

Эффективность бета-блокатора индерала связана с гипер­динамическим состоянием миокарда, вызванным выраженной гиперадреналинемией, на фоне которого часто возникают смертельные аритмии. Индерал противопоказан в случаях с низким сердечным выбросом, брадикардией и нарушением проводимости сердца (блокадой), столь частыми при тяже­лых отравлениях.

Синусовая брадикардия с низким сердечным выбросом и падением артериального давления является прямым пока­занием для сочетанного применения атропина и симпатомиметических препаратов (норадреналин, допамин), дающих хороший противоаритмический и гипертензивный эффект.

Антидотная терапия включает введение препаратов, пре­пятствующих блокированию мембранной аденозинтрифосфатазы токсическим веществом. Используют 5% раствор унитиола по 10 мл повторно внутримышечно до 50—60 мл/сут, 10% масляный раствор витамина Е по 2 мл повторно внутримышечно до 800 мг/сут, гидрокортизон (гексаметазон) по 250 мг внутривенно или внутримышечно 3—4 раза в сутки.

При отравлении фосфорорганическими инсектицидами в качестве специфической антидотной терапии совместно вво­дят холинолитики (атропин) и реактиваторы холинэстеразы (дипироксим). Однако лечебный эффект этих препаратов в отношении нарушений ритма и проводимости сердца кратковременен.

При тяжелых отравлениях кардиотоксическими вещест­вами клиническая эффективность кардиотропных лечебных препаратов значительно снижена. Сердечные гликозиды в условиях снижения энергетических ресурсов миокарда угне­тают активность дыхательных ферментов, нарушают баланс основных электролитов в миокарде, и поэтому от их введения при тяжелых острых отравлениях целесообразно воздержаться.

Тяжелые нарушения ритма, не корригируемые фармако­логическими препаратами, требуют применения импульсной электротерапии и электрической стимуляции сердца.

Электрическая стимуляция применяется в случаях полной поперечной блокады, при выраженной брадикардии (менее 40 уд/мин), при остановке сердца. Обычно биполярный или монополярный электрод вводят эндокардиально через одну из периферических вен, пороговое напряжение 0,5—1,5 В, пульс 60—70 в минуту.

Электрическую стимуляцию сердца можно успешно соче­тать с электроимпульсной терапией и наружным массажем сердца.

Абсолютным показанием к электроимпульсной терапии служат мерцание и трепетание желудочков, остановка серд­ца. Напряжение на пластинах конденсатора должно состав­лять не менее 4—5 кВ, а продолжительность разряда — 0,01 с.

Внутрисердечное введение адреналина, норадреналина способствует повышению тонуса миокарда и переходу мел­коволновой фибрилляции желудочков в крупноволновую, что способствует успешной дефибрилляции.

Основным методом патогенетического лечения нарушений ритма и проводимости сердца при острых отравлениях ос­тается экстренная детоксикация организма. Раннее и эффек­тивное снижение концентрации токсического вещества в крови в большинстве случаев предотвращает развитие угро­жающих расстройств ритма и проводимости либо ликвиди­рует уже развившиеся нарушения.

**5.6. ОСТАНОВКА СЕРДЦА**

При отравлении кардиотоксическими веществами может наступить смерть от первичной остановки сердца без заметных предшествующих расстройств ритма и проводимости.

Наиболее часто внезапная остановка сердца наблю­дается при острых отравлениях сердечными гликозидами, тетрациклическими антидепрессантами, пахикарпином, фосфорорганическими инактицидами. Помимо этого, остановку кровообращения могут вызвать отравления токсическими газами (окись углерода, синильная кислота, сернистый водород) и ингаляция паров хлорных растворителей (трихлорэтилен и др.).

Остановка сердца происходит, как правило, в диастоле, остановка в систоле наблюдается крайне редко.

Остановке сердца предшествуют весьма немногочислен­ные клинические и электрокардиографические предвестники: цианоз кожных покровов, внезапное снижение артериаль­ного давления, урежение пульса в течение нескольких минут, постепенное удлинение интервалов *Р—Q* и *Q—Т.* При оста­новке сердца электрическая деятельность отсутствует, на ЭКГ — регистрируется изоэлектрическая линия.

При отравлении веществами, вызывающими внезапную остановку сердца, особое значение приобретает электро­кардиографическое мониторное наблюдение.

При внезапной остановке сердца используют реанима­ционные средства: ИВЛ, наружный массаж сердца, электро­импульсную терапию.

Медикаментозное лечение направлено на возобновление насосной деятельности сердца и устранение гемодинамических и метаболических последствий остановки кровооб­ращения: 0,5 мл раствора адреналина 1:1000 на 10 мл изотонического раствора хлорида натрия, 2—5 мл 10% раст­вора хлорида кальция, 4—8% раствор гидрокарбоната нат­рия. Препараты вводят внутрисердечно, а после успешного наружного массажа — внутривенно.

**5.7. ОСТРАЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

При острых отравлениях могут возникать первичный токсикогенный коллапс, вторичный соматогенный коллапс, гемодинамический отек легких.

Первичный токсикогенный коллапс характеризуется вне­запным и быстрым развитием острой недостаточности кро­вообращения. Компенсаторные механизмы не в состоянии обеспечить действенное кровоснабжение жизненно важных центров, что обычно ведет к скоропостижной смерти на месте происшествия. Первичный токсикогенный коллапс мо­жет развиться при крайне тяжелом отравлении любым высокотоксичным химическим агентом.

Вторичный соматогенный коллапс возникает в результате истощения компенсаторных резервов сердечно-сосудистой системы в условиях недостаточности функции печени, почек или органов дыхания. Такая острая сердечно-сосудистая недостаточность бывает на соматогенной стадии и является результатом токсической дистрофии миокарда.

Непосредственной причиной коллапса в позднем периоде острого отравления является падение сократительной спо­собности миокарда вследствие метаболических и гипоксических нарушений.

Токсическая дистрофия миокарда сопровождается в целом однотипными при всех видах отравлений неспецифическими изменениями фазы реполяризации на ЭКГ по типу гипоксии: снижение сегмента *S—Т* и сглаживание двух-фазности зубцов *Т* в стандартных и грудных отведениях.

Лечение вторичного соматогенного коллапса обязательно должно включать все мероприятия по борьбе с токсической дистрофией миокарда и предполагает применение средств, поддерживающих сократительную способность сердца.

Поскольку при развитии ацидоза и гипоксии угнетена активность ряда ферментов цикла Кребса и уменьшает­ся образование белковых комплексов, обеспечивающих со­кратимость миокарда, обоснованно применение витаминов группы В, кокарбоксилазы, АТФ в максимальных терапевтических дозах. Показаны анаболические гормоны (неробол), инозин, стимулирующие синтез нуклеиновых кислот и белков, улучшающие метаболические процессы в сердечной мышце.

Острая левожелудочковая недостаточность с отеком лег­ких наблюдается только на соматогенной стадии отравле­ния, развивается вследствие неспецифического кардиотоксического эффекта и возникает либо при тяжелых осложне­ниях (пневмония, сепсис), либо у больных, с ишемической болезнью сердца, либо на фоне тяжелой токсической дистрофии миокарда.

***Г лава 6***

**ТОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ. ТОКСИЧЕСКАЯ ГИПОКСИЯ**

**6.1. ОСНОВНЫЕ ВИДЫ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

Нарушения дыхания являются частым осложнением острых экзогенных отравлений и развиваются вследствие нарушения газообмена в легких (внешнее дыхание), либо транспорта газов кровью или газообмена в тканях (тканевое дыхание). Это приводит к гипоксии, которая в зависимости от вида токсического вещества может развиваться как гипоксическая гипоксия (артериальная гипоксемия), транспортная (гемическая) гипоксия, циркуляторная гипоксия и тканевая (гистотоксическая) гипоксия, т.е. согласно известной пато­генетической классификации при острых отравлениях воз­можны гипоксические состояния всех видов.

При острых отравлениях наиболее распространена гипоксическая гипоксия, возникающая вследствие нарушений внешнего дыхания (86,1%), в остальных случаях (13,9%) преобладают явления гемической, циркуляторной и тканевой гипоксии. Наиболее тяжелые расстройства наблюдаются при сочетании перечисленных выше форм, что отмечено в 45% случаев («смешанная» форма).

**Виды гипоксических состояний при отравлении токсическими веществами**

|  |  |
| --- | --- |
| Гипоксическое состояние | Токсические вещества |
| Экзогенная гипоксия (снижение парциального давле­ния кислорода во вдыхаемом воздухе) | Инертные газы, азот, водород, углекислый газ |
| Дыхательная гипоксия (угнетение функции дыхательно­го центра и дыхательных мышц) | Наркотические вещества (опий), миорелаксанты (листенон), фос-форорганические инсектициды и холиномиметические вещества (мускарин) |
| Циркуляторная гипоксия (нарушение микроциркуляции крови, экзотоксический шок) | ОВ (иприт, фосген), дихлорэтан, соединения мышьяка Любое тяжелое экзогенное от­равление с развитием декомценсированного шока |
| Гемическая гипоксия (нарушение транспортной функ­ции крови по кислороду) | Уксусная эссенция, анилин, нит­риты, угарный газ, мышьяковис­тый водород |
| Тканевая гипоксия (нарушение окислительных про­цессов в ферментных системах тканей) | Синильная кислота, соединения тяжелых металлов, фторацетат |
| Смешанная гипоксия (комбинация указанных вышек типов гипоксии) | Дихлорэтан, фосфорорганические соединения, уксусная эссен­ция, медикаменты снотворного и седативного действия |

**6.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЫХАНИЯ**

Для оценки функционального состояния легких наиболее широко применяется спирометаболография, основанная на непрямой калориметрии и позволяющая измерить легочные объемы и оценивать газообмен с помощью следующих пока­зателей: частота дыхания, жизненная емкость легких, ми­нутный объем дыхания, максимальная вентиляция легких, резерв дыхания, дыхательный эквивалент, потребление ки­слорода, коэффициент использования кислорода. Суммарная оценка указанных показателей дает представление о состоя­нии легочной вентиляции (ЧД, ЖЕЛ, МОД), резервных возможностях дыхания (МВЛ, РД), функции альвеолярно-капиллярной мембраны и диффузии газов (ДЭ, ПО2, КИО2).

Широкое распространение получили радионуклидные методы исследования, дающие возможность оценить состояние всех компонентов внешнего дыхания — вентиляции, диф­фузии и легочного кровотока. Для этой цели чаще всего применяют 133Хе. Наиболее высокую диагностическую цен­ность имеет сопоставление индексов регионарной вентиляции и регионарного кровотока: значительное превышение регионарного кровотока над вентиляцией — свидетельство шунти­рования венозной крови в артериальную систему большого круга кровообращения. Подобное явление может объяснить патологические изменения газового состава крови при нормальных показателях общей вентиляции и минутного объема кровообращения. Значительное снижение отношения регио­нарного кровотока к вентиляции указывает на рост альвелярного «мертвого пространства».

В последние годы для оценки состояния кровотока в лег­ких успешно применяется импедансная электроплетизмогра­фия (реография) в различных модификациях. Она позволяет определять суммарный и зональный пульсовой и минутный легочный кровоток, количество крови, находящееся в 100 г легочной ткани. Зональная фокусирующая реопульмонография дает возможность изучать сократимость правого желу­дочка и давление в легочной артерии.

Большим преимуществом электроплетизмографии являет­ся возможность повторных измерений в процессе лечения больных.

Показателями состояния гемодинамики малого круга кро­вообращения служат кислородный пульс и давление в легоч­ной артерии.

В диагностике нарушений внешнего дыхания имеет зна­чение анализ газов крови.

Метод карбографии (капнографии) и карбометрии позво­ляет определять процент двуокиси углерода в выдыхаемом воздухе и косвенно определять рСО2 артериальной крови. Диагностическая ценность этого метода связана с тем, что клинически дыхательная недостаточность при гипоксемии без гиперкапнии существенно отличается от дыхательной недостаточности при гипоксемии с гиперкапнией, поскольку повышенные концентрации двуокиси углерода влияют на КОС, гемодинамику, дыхание и ЦНС.

Пневмотахография применяется для изучения элементов механики дыхания: внутриартериального и внутригрудного давления, сопротивления воздушному потоку, растяжимости легких.

Рентгенологическое и бронхоскопическое исследования обязательно проводят при всех видах острых отравлений, сопровождающихся нарушениями дыхания.

Доказано, что при острых отравлениях большую роль играет ДВС-синдром, в связи с чем необходимо изучение коагуляционных свойств крови в динамике.

Нарушения внешнего дыхания при острых отравлениях всегда сопровождаются изменениями КОС, но направление сдвига КОС зависит от клинической формы дыхательной недостаточности, поэтому у всех больных нужно исследо­вать КОС с помощью общепринятых методик.

**6.3. НАРУШЕНИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ**

**(ГИПОКСИЧЕСКАЯ ГИПОКСИЯ)**

Различные нарушения внешнего дыхания, встречающиеся при острых отравлениях, приводят к развитию гипоксической гипоксии неврогенной, аспирационно-обтурационной или ле­гочной формы (табл. 7).

**6.3.1. Неврогенная форма гипоксической гипоксии**

Данная форма гипоксии развивается вследствие угнете­ния деятельности дыхательного центра, нарушения нервной регуляции акта дыхания и функции дыхательных мышц.

Угнетение деятельности дыхательного центра наиболее часто встречается при отравлениях препаратами снотворного и наркотического действия (препараты опия, барбитураты и некоторые снотворные небарбитурового ряда, алкоголь и его суррогаты и др.). При полном параличе дыхательного центра развивается глубокая кома с полной арефлексией.

Исключение составляют отравления наркотическими препаратами группы опия (кодеин, морфин), при которых угнетение дыхания преобладает над глубиной коматозного состояния и паралич дыхания возможен даже при сохра­ненном сознании. Характерно, что при этом нарушается толь­ко безусловно-рефлекторная вегетативная регуляция акта дыхания, а способность к сознательному воспроизведению дыхательных движений сохранена. Больных с отравлением кодеином нередко удается заставить дышать произвольно. Это явление можно объяснить тем, что угнетение дыхания связано с влиянием не непосредственно на дыхательный центр, а на центральные хеморецепторы.

Угнетение деятельности дыхательного центра может наступить и вследствие общей аноксии мозга, вызванной на­рушением транспортной функции крови по кислороду (метгемоглобинемия, карбоксигемоглобинемия, тяжелый гемо­лиз) или тяжелыми нарушениями гемодинамики.

Острую аноксию мозга особой формы может вызвать вды­хание некоторых инертных газов: азота, метана, гелия. Подобное состояние может возникать у людей, неожиданно попавших в старые колодцы, шахты, трюмы пароходов, си­лосные ямы, в воздухе которых много метана, углекислоты и прочих вредных газов при низком рО2. При отсутствии немедленной помощи быстро наступает смерть от острой дыхательной недостаточности.

Нарушения функции дыхательных мышц чаще обуслов­лены дезорганизацией их нервной регуляции. Так, при ост­рых отравлениях фосфорорганическими инсектицидами и другими веществами антихолинэстеразного действия причиной указанных расстройств является накопление ацетилхолина в синапсах, что дает никотино- и курареподобныи эффект. Клинически это проявляется фибрилляциями мышц грудной клетки, их гипертонусом, резко возрастает ригид­ность грудной клетки, ограничиваются дыхательные экскур­сии. Последующее курареподобное действие характеризуется «функциональной миастенией», когда тонус мышц резко падает и грудная клетка оказывается в состоянии макси­мального выдоха. Возможность самостоятельных движении полностью утрачивается. Электромиографические исследо­вания свидетельствуют о резком снижении и урежении био­потенциалов межреберных мышц, а на сопрограмме отмечается прогрессирующее падение амплитуды дыхательных движений. Одновременно нарушается подвижность диафраг­мы дыхательные движения которой становятся судорож­ными и не координируются с движениями грудной клетки. Все это вызывает полную дезорганизацию дыхательного акта что наблюдается также при тяжелых отравлениях хими­ческими веществами никотино- или курареподобного дейст­вия (пахикарпин, хлорид бария, цикута, тетродотоксин). К неврогенной форме относятся нарушения дыхания, воз­никающие при длительных клонико-тонических судорогах вследствие поражения ЦНС при отравлениях тубазидом, стрихнином, этиленгликолем, угарным газом и другими «су­дорожными ядами», когда развивается стойкий гипертонус дыхательных мышц, препятствующий нормальным дыхатель­ным экскурсиям грудной клетки.

Таблица 7

**Клинико-патогенетическая классификация гипоксических состояний при острых отравлениях**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вид гипоксии | Патогенез | Клинические признаки | Диагностические методы |
| Неврогенная форма (11,9%) | Нарушение нервной регуляции акта дыхания. Угнетение дыхательного центра Нарушение функции дыхательных мышц | Аритмия дыхания, судо­роги, снижение дыхатель­ной экскурсии грудной клетки | Спирография, показате­ли КОС |
| Аспирацонно-обтурационная форма (34,6%) | Нарушение проходимости дыхательных путей. «Механическая асфиксия», экзо­генная аспирация, регургитация, бронхорея, отек гортани, парез фарингеальных мышц и надгортанника. Бронхо-ларингоспазм. Западение языка | Цианоз, акроцианоз, ин-спираторная одышка, хри­пы в легких | Спирография, показате­ли КОС, бронхоскопия, аускультация |
| Легочная форма (39,6%) | Патологические процессы в легких. Пневмонии, ателектаз, токсический и гемодинамический отек легких, «влаж­ные легкие», «шоковое легкое» | Цианоз, одышка, хрипы в легких, коллапс | Спирография, показате­ли КОС, показатели ге-модинамики, рентгено­графия |

**6.3.2. Аспирационно-обтурационная форма гипоксической гипоксии**

Аспирационно-обтурационная форма нарушений внешнего дыхания заключается в развитии симптомокомплекса «меха­нической асфиксии» и очень распространена при острых экзо­генных интоксикациях. Клинические проявления этой патоло­гии широко известны: цианоз лица и акроцианоз, нарушение частоты дыхания с преимущественным развитием инспираторной одышки и различными дыхательными шумами в зависи­мости от вида и места обтурации (клокотание в трахее, круп­нопузырчатые хрипы над поверхностью легких, свистящие шумы в гортани др.), расширение зрачков и набухание поверх­ностных вен шеи.

Данная форма дыхательных расстройств наблюдается при отравлении веществами общенаркотического и снотворного действия как следствие атонии мышц языка и гортани, бульбарных расстройств — парез надгортанника и голосовых складок, нарушения дренажа верхних дыхательных путей из-за ослабления кашлевого рефлекса. В этих условиях крайне опасны регургитация содержимого желудка и гиперсаливация, которые приводят к аспирации жидкости в дыхательные пути и развитию множественных ателектазов в легких. При указанных отравлениях отмечается бронхорея, что объясняется преобладанием активности парасимпати­ческого отдела вегетативной нервной системы. Эти явления особенно интенсивны при отравлении фосфорорганическими соединениями, когда бурное нарастание бронхиального сек­рета резко ограничивает вентиляцию легких, мешает диф­фузии газов и приводит к «самоутоплению». Кроме того, при ингаляционных отравлениях часто присоединяется бронхо-спазм, способствующий полной обтурации дыхательных путей.

Аспирационно-обтурационные нарушения дыхания зани­мают значительное место при пероральном отравлении дест­руктивными токсическими веществами (крепкие кислоты, ед­кие щелочи), при котором они обусловлены ожогом полости рта, глотки, надгортанника, болезненностью акта откашливания, что ведет к накоплению вязкого секрета в верхних дыхательных путях. Ингаляция концентрированных паров этих веществ, вызывая ожог слизистой оболочки гортани и верхних дыхательных путей, сопровождается бронхоларинго-спазмом и отеком гортани с клинической картиной астматического статуса. В последующем развивается распространенная фибринозно-некротический трахеобронхит, иногда длительно поддерживающий астматическое состояние.

**6.3.3. Легочная форма гипоксической гипоксии**

Патологические процессы в легких, составляющие данную форму острой дыхательной недостаточности, как правило, вто­ричные, так как в значительной мере обусловлены предшест­вующим нарушением нервной регуляции акта дыхания и про­ходимости дыхательных путей. Наиболее распространенным видом подобных осложнений являются острые пневмонии. В их патогенезе имеют значение длительное коматозное со­стояние, осложненное аспирационно-обтурационными расст­ройствами дыхания, и ожог верних дыхательных путей веще­ствами прижигающего действия. Вероятность возникновения пневмонии тем выше, чем глубже и длительнее токсическая кома, но следует заметить, что нередко пневмонии возникают в раннем периоде заболевания, в фазе экзотоксического шока. Раннее развитие пневмоний, по всей вероятности, связано с выраженными нарушениями коагулирующих свойств крови при тяжелых острых отравлениях с развитием ДВС-синдрома, а также с возникновением других, специфичных для шока расстройств регионарной микроциркуляции.

Для острых отравлений характерна определенная локали­зация воспалительного процесса в легких. Как правило, раз­вивается двусторонняя нижнедолевая пневмония, очаговая или сливная. Исследование микрофлоры верхних дыхательных путей наиболее часто выявляет золотистый гемолитический стафилококк.

Своевременная диагностика острых пневмоний при токси­ческой коме нередко затруднена, так как отсутствуют типич­ные клинические признаки (повышение температуры тела, ка­шель и др.). Физикальные признаки пневмонии (локальные влажные хрипы) при проведении аппаратной ИВЛ не всегда выявляются, а бронхорея затрудняет оценку локальных физикальных данных из-за выслушиваемых крупнопузырчатых хрипов. При рентгенографии грудной клетки больных в кома­тозном состоянии часто не получается отчетливого рисунка легочной ткани вследствие сохранения дыхательных движе­ний во время съемки и гипергидратации легких. Показатели формулы крови малоинформативны, так как любая экзогенная интоксикация вызывает повышенную реакцию гипофизарно-адреналовой системы с появлением значительного лейкоцито­за с палочкоядерным сдвигом и лимфопении. Предупреждение и лечение пневмонии необходимы в каждом случае глубокой токсической комы.

При ингаляционных и пероральных отравлениях прижи­гающими жидкостями и бензином развивается особый вид «токсической» пневмонии, связанный с аспирацией этих ве­ществ, ожогом верхних дыхательных путей и непосредствен­ным поражением легочной ткани. Пневмонии приобретают абсцедирующий характер и сопровождаются выпотным плев­ритом.

Одной из частых причин острой дыхательной недостаточ­ности при отравлениях является гипергидратация легких (синдром «влажных легких»). Это состояние развивается при выраженных нарушениях водно-электролитного баланса и общей гипергидратации организма в раннем периоде острых отравлений четыреххлористым углеродом, угарным газом, амидопирином, транквилизаторами, а также в более позднем периоде (5—8-е сутки) отравлений нефро- и гепатотоксическими веществами. Синдром «влажных легких» характеризуется одышкой, астмоидным дыханием, влажными хрипами в легких и кашлем при нормальном центральном венозном давлении. Рентгенологически определяется усиление бронхососудистого рисунка, особенно в области корней легких, на фоне снижен­ной прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла». В патогенезе этих изменений имеют значение повышенная концентрация токсических вществ в ткани легких и нарастающая сердечная недостаточность, в результате токсической дистрофии миокарда.

«Токсический отек легких» наиболее часто наблюдается при ингаляционных отравлениях окислами азота, фосгеном, угарным газом и другими токсическими веществами «удушающего» действия, а также при вдыхании концентрированных паров кислот и щелочей (азотная и серная кислоты, аммиак и др.). Токсический отек легких обычно вызван непосредственным поражением клеточных мембран легких токсическим ве­ществом с последующим развитием гиперергического воспале­ния и отека легочной ткани.

В токсическом отеке легких различают несколько стадий: рефлекторную, скрытую, стадию выраженных клинических проявлений и обратного развития [Гембицкий Е.В. и др., 1974].

В рефлекторной стадии пострадавший жалуется на резь в глазах, першение в носоглотке, стеснение в груди. Дыхание учащается и становится поверхностным, пульс замедляется. Рефлекторный характер этой симптоматики связан с химичес­ким раздражением окончаний блуждающего нерва в парен­химе легких. Одышка инспираторная, вдох становится более коротким, так как при химическом повреждении альвеолярной стенки раздражимость нервных окончаний значительно повы­шается, вследствие чего тормозящий импульс возникает при меньшем растяжении легочной ткани (рефлекс Геринга — Брайта — Брейера).

В скрытой стадии, часто именуемой стадией мнимого бла­гополучия, указанные нарушения дыхания сохраняются, хотя неприятные субъективные ощущения исчезают. Длительность этой стадии в среднем 4—6 ч.

В стадии клинических проявлений выслушивается много мелкопузырчатых влажных хрипов над всей поверхностью лег­ких, дыхание становится клокочущим, начинает отделяться пе­нистая мокрота. Рентгенологически отмечаются понижение прозрачности легочной ткани, нечеткость сосудисто-бронхи­ального рисунка, очаговые затемнения, которые напоминают тающие хлопья снега. При этом развивается острая дыха­тельная недостаточность вследствие нарушения вентиляции легких и диффузии газов через альвеолярную и капиллярную мембраны.

Оксигенация артериальной крови снижается, появляются гиперкапния, распространенный цианоз и акроцианоз блед­но-фиолетового оттенка — «синяя гипоксия».

В этой стадии токсического отека легких развивается кол­лапс, лицо больного становится пепельно-серым, слизистые оболочки приобретают землистый оттенок — «серая гипок­сия». Наряду с артериальной и венозной гипоксемией возника­ет гипокапния.

Токсический отек легких протекает значительно тяжелее и сопровождается большей летальностью, чем отек легких дру­гой этиологии.

Синдром «влажных легких» и токсический отек легких следует отличать от гемодинамического отека легких вследст­вие острой сердечной недостаточности, которая может раз­виться при любом экзогенном отравлении на фоне тяжелых расстройств общего кровообращения и острой слабости левого желудочка.

**6.3.4. Кислотно-основное состояние при нарушениях внешнего дыхания**

Расстройства КОС присущи всем видам нарушений внеш­него дыхания.

При неврогенной или аспирационно-обтурационной дыха­тельной недостаточности развивается респираторный ацидоз различной степени, который удается купировать восстанов­лением проходимости дыхательных путей и адекватной аппа­ратной ИВЛ.

При смешанной форме нарушений дыхания развивается комбинированный ацидоз с метаболическими и респиратор­ными изменениями КОС.

**6.4. ТРАНСПОРТНАЯ (ГЕМИЧЕСКАЯ) ГИПОКСИЯ**

Гемическая гипоксия при острых отравлениях вызывается токсическим поражение эритроцитов, связанным с образова­нием метгемоглобина, карбоксигемоглобина или гемолизом.

**6.4.1. Гипоксия при отравлениях метгемоглобинообразователями**

К метгемоглобинообразователям относятся главным обра­зом производные бензола, в молекулу которых включены амидо (NH2)- или нитро (NO2)-группы, а также нитриты натрия и калия. Для метгемоглобинообразования характерно окисле­ние двухвалентного железа гемоглобина в трехвалентное с по­терей способности к обратимой связи с кислородом и разви­тием гемической гипоксии различной степени.

Специфическим изменением морфологического состава крови при этой патологии является образование в эритроцитах телец Гейнца, представляющих собой продукт денатурации гемоглобина.

В основе токсикодинамических влияний метгемоглобинооб-разователей на организм человека лежат резкое снижение кислородной емкости крови, зависящее от уровня метгемоглобинемии (артериальная гипоксемия), низкое артериовенозное различие по кислороду из-за ухудшения диссоциации оксигемоглобина, гипокапния и газовый алкалоз, составляющие ха­рактерный «гипоксемический синдром».

При клиническом обследовании в тяжелых случаях отрав­ления при концентрации метгемоглобина в крови 60—70% (в норме до 2%) обращает на себя внимание резко выраженная серо-синяя (до сине-черной) окраска губ, носа, ушных ра­ковин, ногтей и видимых слизистых оболочек. Кровь имеет ха­рактерный «шоколадный» оттенок. Наблюдаются судорожные подергивания, повышенная ригидность мышц, одышка, тахи­кардия. Наиболее тяжело протекают пероральные острые отравления анилином и нитробензолом с частым развитием печеночно-почечной недостаточности.

Синюшность слизистых оболочек при отравлениях метгемоглобинообразователями отличается от цианоза и акроцианоза при легочной или циркулярной гипоксемии. При легоч­ной гипоксемии цианоз развивается тогда, когда насыщение артериальной крови кислородом становится ниже 0,70 л/л и рСО2 ниже 5,32 кПа. При отравлении метгемоглобинообразователями синюшная окраска может появиться при значитель­но меньших изменениях этих параметров. Она вызвана сочета­нием коричневого цвета метгемоглобина и красно-синеватого с фиолетовым оттенком цвета редуцированного гемоглобина, циркулирующих в крови и придающих ей шоколадно-бурый цвет.

Следует учитывать, что синюшная окраска кожных покро­вов и слизистых оболочек возможна при поступлении внутрь и других органических красителей, не содержащих амидо- и нитрогруппы, например спиртовой морилки (препарат нигрозин), вследствие прокрашивания кожных покровов и слизистых обо­лочек прямым отложением в них органического пигмента без явлений метгемоглобинемии и дыхательной недостаточности.

Процессы метгемоглобинообразования и деметгемоглобинизации не только сопровождаются снижением активности гемоглобина вследствие ухудшения диссоциации его оксиформы, но и вызывают дегенерацию эритроцитов с нарушением их осмотической резистентности, вторичным внутрисосудистым гемолизом и развитием гемолитической анемии на 3—5-е сутки после отравления.

Наркотическое воздействие метгемоглобинообразователей на ЦНС вызывает гипоксическую гипоксию (смешанная фор­ма) в результате центральной гиповентиляции и аспирационно-обтурационных расстройств внешнего дыхания.

**6.4.2. Гипоксия при отравлениях карбоксигемоглобинообразователями**

Образование карбоксигемоглобина происходит при остром отравлении оклсью углерода, входящей в состав различных газовых смесей (светильный газ, пороховой газ, выхлопные газы автомобилей, угарный газ и др.). Угарный газ вызывает наибольшее число острых бытовых отравлений и традицион­но считается основным представителем «кровяных ядов».

Окись углерода образует с гемоглобином крови весьма стойкое соединение. Количество образующегося карбоксиге­моглобина прямо пропорционально рСО2 и обратно пропорци­онально рО2. Сродство гемоглобина к окиси углерода в 250—300 раз выше, чем к кислороду, в связи с чем уже небольшое количество окиси углерода во вдыхаемом воздухе вызывает образование больших количеств карбоксигемоглобина.

Указанное сродство гемоглобина к окиси углерода проявляется преимущественно обратной диссоциацией карбокси­гемоглобина, которая происходит в 3500 раз медленнее, чем диссоциация оксигемоглобина, что способствует выражен­ной гипоксии.

Помимо основного гипоксемического пути, в патогенезе интоксикации окисью углерода имеет значение ее угнетаю­щее воздействие на тканевое дыхание. Окись углерода соединяется не только с гемоглобином крови, но и с родст­венным ему железосодержащим комплексом тканевого ды­хательного фермента — цитохромоксидазой. Большие коли­чества окиси углерода снижают способность тканей утили­зировать кислород. Кроме того, окись углерода может фиксироваться и долго задерживаться тканями (более 16 сут), вероятно, в результате прямой связи с миоглобином — основным белком мышечной системы, а также всту­пать в тесные взаимоотношения с внегемовым железом.

При тяжелых отравлениях окисью углерода человек быстро теряет сознание, в последующем долго сохраняется коматозное состояние. Отмечаются расширение зрачков, приступы тонических судорог, повышенная ригидность мышц, в том числе дыхательных, что снижает экскурсии грудной клетки. Появляется одышка, связанная с раздра­жающим влиянием окиси углерода на дыхательный центр, но в связи с гипервентиляцией легких и развитием гипо-капнии одышка сменяется значительным урежением числа дыханий.

Розовая или карминно-красная окраска видимых слизис­тых оболочек сохраняется только во время пребывания больного в атмосфере с повышенным содержанием окиси углерода и быстро уступает место разлитому цианозу и бледности по мере диссоциации карбоксигемоглобина.

При отравлении окисью углерода снижаются содержание кислорода в артериальной крови и артериовенозное разли­чие по кислороду, а также коэффициент утилизации кисло­рода тканями и содержание углекислоты. Отмечается сдвиг КОС в сторону дыхательного алкалоза и метаболического ацидоза при значительном повышении содержания молочной кислоты. Возможно, именно этим объясняется более тяже­лое клиническое течение карбоксигемоглобиновой гипоксе­мии по сравнению с метгемоглобиновой.

**6.4.3. Гипоксия при отравлениях гемолитическими ядами**

Особую группу гипоксических состояний, развивающихся при экзогенных отравлениях и патогенетически связанных с нарушением транспортной функции крови по кислороду, представляют острые гемолитические анемии. Согласно классификации И.А. Кассирского, А.Т. Алексеева (1962), острые гемолитические анемии токсической этиологии обус­ловлены внутрисосудистым гемолизом.

Различают несколько способов токсикогенного разруше­ния эритроцитов.

К первому относят внутрисосудистый гемолиз, обуслов­ленный прямым гемолитическим действием ядов, циркули­рующих в крови (многие соединения тяжелых металлов и мышьяка, некоторые органические кислоты).

Типичным представителем этой группы гемолитических веществ является мышьяковистый водород (AsH3), в крови он быстро окисляется кислородом оксигемоглобина до эле­ментарного мышьяка. Мышьяк соединяется с коллоидами протоплазмы эритроцитов и приводит к разрушению их структуры. Подобными свойствами обладают и другие гемолитики этой группы: медный купорос, бертолетова соль и др. Кроме того, все эти препараты являются тиоловыми ядами, блокирующими SH-группы эритроцитов, что, вероят­но, имеет основное значение в процессе их соединения с коллоидами протоплазмы эритроцитов. Тиоловые яды, не редуцирующие оксигемоглобин (ртуть, свинец и др.), гемолитического эффекта не дают.

К группе прямых гемолитиков относится уксусная эссен­ция, быстро диссоциирующая в организме с образованием водородных ионов, которые вызывают необратимые измене­ния коллоидов не только в месте непосредственного кон­такта с эпителиальным покровом желудочно-кишечного тракта, но и внутри эритроцитов. Гемолитическое действие других органических и минеральных кислот зависит от константы их диссоциации в водном растворе, химического строения, метаболических превращений в организме и других токсикодинамических особенностей.

Другим способом является токсико-аллергический внут­рисосудистый гемолиз как аутоиммунный патологический процесс, при котором токсические вещества вызывают изменения антигенной структуры эритроцитов и делают их чужеродными для собственного организма. Результатом этой реакции является образование антиэритроцитарных антител. Взаимодействуя с эритроцитами, антитела разру­шают их. Этот вид гемолиза встречается при отравлении рядом лекарств (чаще растительного происхождения), укусах змеями и насекомыми, вследствие индивидуальной непереносимости и аллергических реакций.

Острый токсический гемолиз клинически проявляется в виде гемоглобинемии и гемоглобинурии, а также гемолитической анемии. При экзотоксическом шоке могут не выявляться такие классические признаки, как снижение количества эритроцитов и содержания гемоглобина, из-за выраженной плазмопотери, сгущения крови и гемоглоби­немии. Наиболее объективным критерием тяжести гемолитического процесса следует считать уровень свободного гемоглобина в плазме крови: до 5 г/л при легком гемолизе, до 10 г/л при гемолизе средней тяжести и более 10 г/л при тяжелом гемолизе. Гемоглобинурия обычно отмечается при концентрации свободного гемоглобина в плазме крови более 1 г/л, моча при этом приобретает характерный красно-бурый цвет.

Для токсического гемолиза типично быстрое развитие артериальной гипоксемии, а при отравлении уксусной эссен­цией наряду с гипоксемией развивается декомпенсированный метаболический ацидоз.

**6.5. ЦИРКУЛЯТОРНАЯ ГИПОКСИЯ**

При тяжелых острых отравлениях, сопровождающихся экзотоксическим шоком, развивается неспецифическая циркуляторная гипоксия как следствие расстройств общего кровообращения и регионарного кровотока в легких и малом круге кровообращения. Синдром малого выброса, наруше­ния микроциркуляции и медленный кровоток способствуют увеличению альвеолярного мертвого пространства и нару­шению газообменной функции легких.

Кровь при медленной циркуляции отдает кислорода боль­ше, чем успевает получить. Этому способствует накопление в тканях углекислоты, которая ускоряет диссоциацию окси­гемоглобина.

Среди нарушений функции системы органов дыхания при шоковых состояниях большинство исследователей счи­тают необходимым различать понятия «легкие при шоке» и «шоковое легкое».

«Легкие при шоке» имеют расстройства функциональ­ного состояния, проявляющиеся прежде всего артериальной гипоксией, которая ликвидируется после устранения шока. При «шоковом легком» расстройства функции органа соп­ровождаются соответствующими морфологическими измене­ниями, которые сохраняются и после выведения из шока.

При «шоковом легком» снижается рСО2 в артериальной крови, постепенно уменьшается эластичность легкого. При самостоятельном дыхании это приводит к постоянному уве­личению дыхательного давления. В дальнейшем начинает повышаться рСО2 и становится необходимым все больший объем дыхания. На рентгенограммах грудной клетки в боль­шинстве случаев определяется симметричный мелкопятнис­тый рисунок, нарастающий по плотности. Для синдрома «шокового легкого» при экзотоксическом шоке типичны выраженный интерстициальный отек и ателектазы с внутриальвеолярным отеком с исходом в гепатизацию легочной ткани с потерей ее дыхательной функции. Кроме того, при шоке, вызванном отравлением препаратами психотропного действия, обращает на себя внимание резкое повреждение легочных мембран.

Развитие «шокового легкого» в какой-то мере обуслов­лено ДВС-синдромом, наиболее очевидно проявляющимся при шоке, осложненном гемолизом.

Синдром «шокового легкого» приводит к нарушению вентиляционно-перфузионных отношений. Страдает, с одной стороны, вентиляция из-за развития ателектазов, с другой — перфузия в результате шунтирования крови, ДВС-синдрома и нарушений микроциркуляций.

Имеются указания [Шрайбер М.Г., Новиков С.А., 1977] на связь развития «шокового легкого» с интенсивной тера­пией: некоторые ее компоненты (кристаллоиды, чистый кис­лород и др.) прямо или опосредованно повреждают легоч­ную ткань.

В целом на начальных стадиях шока регионарные гемодинамические нарушения в легких, по-видимому, не играют ведущей роли в возникновении дыхательных расстройств; при декомпенсации шока нарастающие общегемодинамические расстройства и прогрессирование нарушений крово­обращения в легких способствуют развитию циркуляторной гипоксии, усугубляющей имеющиеся дыхательные наруше­ния.

**6.6. ГИСТОТОКСИЧЕСКАЯ (ТКАНЕВАЯ) ГИПОКСИЯ**

Тканевая гипоксия развивается при острых отравлениях такими химическими соединениями, которые препятствуют утилизации кислорода путем блокирования процессов окисле­ния и восстановления цитохромов. Этот вид гипоксии раз­вивается при отравлениях психо- и нейротропными препа­ратами. Падает насыщение артериальной крови кислородом, снижается артериовенозное различие по кислороду.

Снижение усвоения кислорода тканями при отравлении снотворными препаратами связано с блокированием ткане­вых ферментов — дегидрогеназ. Связь с барбитуратами не является прочной, что дает организму возможность компен­сировать нарушения тканевого дыхания. Напротив, при от­равлении цианидами тканевой гипоксии принадлежит опре­деляющая роль.

Гистотоксический компонент гипоксии при острых экзо­генных интоксикациях можно объяснить тяжелым метабо­лическим ацидозом, в условиях которого происходит резкое снижение активности дегидрогеназ — акцепторов водород­ных ионов.

**6.7. СМЕШАННАЯ ГИПОКСИЯ**

При острых отравлениях наиболее часто возникают сме­шанные гипоксические состояния. Преобладание гипоксии того или иного вида зависит от физико-химических и токсикодинамических особенностей токсического вещества, вызвавшего отравление, тяжести интоксикации и стадии заболевания. Смешанная гипоксия чаще наблюдается при отравлениях лекарственными препаратами психо- и нейротропного действия фосфорорганическими инсектицидами, алкоголем и его суррогатами, хлорированными углеводоро­дами.

Развитие смешанной гипоксии обусловлено гипоксической гипоксией вследствие нарушений внешнего дыхания, цир­куляторной гипоксией в результате расстройств общего и регионарного кровообращения и микроциркуляции, экзотоксическим шоком, тканевой гипоксией, связанной с мета­болическим ацидозом и прямым угнетающим влиянием токсических веществ на дыхательные ферменты.

**6.8. ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

Методы лечения дыхательной недостаточности при острых экзогенных отравлениях соответствуют общепринятым в реанимационной практике. Необходимы поддержание про­ходимости дыхательных путей, оксигенотерапия, борьба с инфекцией.

Комплексное лечение нарушений функций дыхательной системы включает купирование острой дыхательной недо­статочности, ускоренное выведение из организма химичес­кого агента, вызвавшего отравление, восстановление эффек­тивной гсмоциркуляции, симптоматическую терапию.

Помощь определяется преобладанием тех или иных нарушений внешнего дыхания и гипоксии.

При аспирационно-обтурационных нарушениях дыхания необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей консервативными или радикальными методами. Консерва­тивные методы включают удаление скопившегося в трахее и бронхах секрета, усиление кашлевого рефлекса при помощи «тяжелой» перкуссии, вибромассажа или специальных аппа­ратов искусственного кашля (ИКАР-2), лечебную бронхоско­пию, медикаментозное лечение (холинолитики, глюкокортикоиды, антигистаминные препараты, бронхо- и муколитические препараты). Вспомогательный кашель заключается в быстром и энергичном сжатии грудной клетки руками при попытке больного откашляться.

При густой и вязкой мокроте в сочетании с трахеобронхитом необходимо промывание верхних дыхательных путей 1 % раствором гидрокарбоната натрия с антибиотиками. Раствор вводят через специальный катетер с последующей активной аспирацией. У коматозных больных указанные манипуляции следует проводить после тщательного туале­та полости рта, эндотрахеальной интубации и эвакуации жидкости из верхних дыхательный путей.

Интубация широко используется для лечения нарушений проходимости верхних дыхательных путей при различных отравлениях, сопровождающихся коматозным состоянием. Она позволяет разделить дыхательную и пищеварительную магистрали, препятствует аспирации жидкости и пищевых частиц из полости рта и является лучшим методом профи­лактики аспирационных ателектазов и пневмонии. Интуба­ция создает благоприятные условия для многократного туалета дыхательных путей, но для диагностики и лечения обширных ателектазов, обусловленных закупоркой крупных бронхов, показана бронхоскопия. Интубация при поверх­ностной наркотической коме иногда затруднена вследствие повышенного фарингеального рефлекса. Для его устранения используют миорелаксанты (листенон).

При наркотической и особенно оксиуглеродной коме длительность интубации следует ограничить 24—30 ч во избежание пролежней гортани, которые могут развиться ввиду сниженной трофической функции. Можно пользовать­ся специальными термопластическими трубками.

При обтурациоыных нарушениях внешнего дыхания в результате отравления (наркотики, барбитураты, алкоголь, фосфорорганические инсектициды и др.) развивается бронхорея. Для ее купирования применяют холинолитики (атро­пин, метацин) в дозах, позволяющих обеспечить сухость слизистых оболочек и свободную проходимость дыхательных путей.

К радикальным методам лечения обтурационных нару­шений внешнего дыхания относится трахеостомия, прово­димая при синдроме механической асфиксии. Абсолютным показанием к трахеостомии в клинической токсикологии чаще всего бывает химический ожог верхних дыхательных путей с отеком, препятствующим прохождению воздуха и эвакуации слизи из трахеи. Трахеостомия неизбежна в случаях массивной аспирации жидкости, сопровождающейся ларингобронхоспазмом, которые встечаются при неправиль­ном промывании желудка у больного в коматозном состоя­нии.

Трахеостомия показана при обтурации трахеи густой и вязкой слизью, что случается при длительном пребывании больного в коме без медицинской помощи, а также при необходимости длительной ИВЛ, особенно у больных с сохраненным сознанием.

После трахеостомии эффективность кашля резко снижа­ется в результате выключения компрессионной фазы, поэто­му особое значение приобратают постуральный дренаж и активная аспирация секрета из трахеи и крупных бронхов стерильными катетерами Тимана (№ 12—14).

Следует учитывать, что интубация не обеспечивает столь полного дренирования дыхательных путей, особенно при вязком секрете, как трахеостома. Однако трахеостомия у больных с острыми интоксикациями часто сопровождается фибринозно-некротическим трахеобронхитом, требующим специального лечения, а также создает опасность инфицирования легких. Выбор одного из этих методов зависит от клинических особенностей интоксикации в каждом конк­ретном случае.

Абсолютные показания ИВЛ общеизвестны: полное от­сутствие самостоятельного дыхания, стойкая гиповентиляция, а также патологическая аритмия дыхания. Относитель­ные показания к ИВЛ менее определенны и зависят от степени нарушения газового состава крови, точнее двух его основных величин: напряжения углекислоты и кислорода в артериальной крови. Повышения артериального рСО2 выше 7,9 кПа и снижение рО2 ниже 7,9 кПа, свидетельст­вуют о недостаточности самостоятельного дыхания и требу­ют вспомогательной ИВЛ. Последняя проводится только после ряда консервативных лечебных мероприятий и изме­рения основных параметров газообмена, указанных выше.

При смешанной гипоксии вспомогательную ИВЛ реко­мендуют начинать при максимальном напряжении функции внешнего дыхания (МОД более 170% должных величин и снижении ЖЕЛ до 30%), не дожидаясь выраженных па­тологических сдвигов КОС.

При нарушениях дыхания, связанных с развитием патологических процессов в легких (тяжелая пневмония), ИВЛ является одним из компонентов комплексного лече­ния и к ней следует прибегать при гиповентиляции легких, гиперкапнии.

Для экстренной ИВЛ в реанимационной практике ис­пользуют метод «изо рта в рот» или «изо рта в нос», а также дыхательный мешок (Рубенса или типа «Амбу») после интубации или трахеостомии. При острых отравлениях неизвестным токсическим веществом или химически­ми веществами высокой токсичности и выделяющимися с выдыхаемым воздухом (хлорированные углеводороды, фос­форорганические соединения и др.) применение метода «изо рта в рот» или «изо рта в нос» не рекомендуется, так как при этом возможно отравление персонала, оказываю­щего помощь. В стационаре в экстренных случаях для заместительной и вспомогательной ИВЛ обычно использу­ют объемные респираторы РО-3, РО-5.

Параметры ИВЛ определяют по обычным правилам с начальным ориентиром по номограмме Энгстрема. После выяснения газового состава крови вносят поправку уста­новленного объема вентиляции, иногда с увеличением на 30—50%, особенно у больных с выраженным поражени­ем легких.

Вспомогательная ИВЛ, проводимая по клиническим данным, без учета изменений газообмена, приносит боль­ному вред.

В ряде случаев для успешного проведения ИВЛ требу­ется фармакологическая коррекция состояния нервно-мы­шечного дыхательного аппарата. При тонических судорогах и гипертонусе дыхательных мышц показаны миорелаксанты типа тубокурарина, не изменяющие активности холинэстераз. Во время вспомогательной ИВЛ работу аппарата син­хронизируют с дыхательными движениями больного в ток­сической коме с помощью миорелаксантов. При сохранен­ном сознании используют седативные средства (пипольфен, ГОМК). Медикаментозное воздействие оправдано только после тщательного туалета дыхательных путей и установ­ления достаточного минутного объема вентиляции.

Использование в клинической токсикологии многочис­ленных дыхательных аналептиков для стимуляции дыха­тельного центра не оправдало возлагаемых на них надежд. Возбуждающее действие этих препаратов на дыхательный центр опосредовано через их влияние на хеморецепторы в каротидном клубочке и легочной артерии и возможно лишь при поверхностной коме. При глубокой коме, вызванной отравлением снотворными и наркотическими средствами, дыхательные аналептики (коразол, кофеин, стрихнин, лобелин и др.) не дают желаемого эффекта ввиду глубокого угнетения функций продолговатого мозга. Превышение те­рапевтической дозы в 3—4 раза вызывает возрастающую ригидность грудной клетки в результате тонического сокра­щения дыхательных мышц, что значительно ухудшает вен­тиляцию легких. Высокие дозы этих препаратов оказывают угнетающее действие на дыхательный центр. Особенно опа­сен в этом отношении лобелии, возбуждающий центр блуж­дающего нерва и способный вызвать падение артериаль­ного давления.

Таким образом, применение аналептиков при острых экзогенных отравлениях в реанимационной ситуации не оп­равдано ввиду их неэффективности и опасности ослож­нений.

Благоприятнее действуют антагонисты наркотических аналептиков (налорфин, налоксон, доксапрам), они значи­тельно улучшают дыхание при отравлениях морфином и его производными. Механизм их лечебного действия обсужда­ется в разделе лечения психоневрологических расстройств.

Нарушения внешнего дыхания, связанные с «функциональ­ной миастенией», требуют специальной антидотной терапии с применением реактиваторов холинэстеразы (дипироксим) при отравлениях фосфорорганическими соединениями или фармакологических антагонистов (прозерин, витамин B1) при отравлении пахикарпином и другими ганглиоблокирующими средствами.

При судорожном синдроме, приводящем к дезорганиза­ции акта дыхания, особенно важно своевременно опреде­лить основной этиологический фактор. При отравлении су­дорожными ядами (стрихнин, изониазид и др.) благопри­ятный эффект достигается введением барбитуратов и кура-реподобных веществ (листенон) и переводом больных на ИВЛ. Если судороги развиваются при острой асфиксии, например, при стенозе гортани у больных с отравлением , прижигающими ядами, то показана трахеостомия.

Лечение патологических процессов в легких, в част­ности пневмонии, остается первоочередной задачей в комп­лексе реанимационной помощи. Общим принципом лечения острых пневмоний является сочетание антибактериальной и симптоматической терапии.

В последние годы вследствие увеличения числа резистентных к антибиотикам бактериальных штаммов исполь­зование пенициллина и стрептомицина оказывается неэф­фективным приблизительно в 30% случаев. В связи с этим увеличивают концентрацию антибиотиков в крови в 5—20 раз, до величин, преодолевающих резистентность микро­флоры. Хорошие результаты получены при введении анти­биотиков через венозный катетер в полость правого сердца. Значительный эффект при лечении пневмонии дают полусинтетические антибиотики.

Включение гепарина в среднесуточной дозе не более 80 000 ЕД в комплексное лечение больных с острыми от­равлениями снотворными препаратами, уксусной эссенцией и фосфорорганическими соединениями позволило снизить частоту пневмонии, а также облегчить ее клиническое те­чение и улучшить результаты лечения больных с развив­шейся пневмонией. Предупреждая тромбообразование в мелких сосудах, гепарин способствует улучшению микро­циркуляции и проникновению лекарственных препаратов в зону воспаления. Помимо прямого антикоагулянтного эф­фекта, гепарин потенцирует действие пенициллина, стиму­лирует выработку антител и обладает антигиалуронидазным свойством.

Сложной проблемой клинической реаниматологии при острых отравлениях является лечение токсического отека легких. Для этого применяют мочевину, она дает мощный дегидратирующий эффект. Этот эффект связан с повыше­нием осмотического давления крови, что способствует ре­зорбции отечной жидкости из легких. Кроме того, мочевина снимает избыточное полнокровие других внутренних орга­нов, что улучшает функцию сердечной мышцы, вазомотор­ного и дыхательного центров продолговатого мозга, дыхательных мышц и др.

Сравнимые с мочевиной лечебные свойства при токсическом отеке легких обнаруживаются у салуретиков (лазикс, фуросемид), вводимых внутривенно в дозе не менее 200 мг. Однако при этом необходим тщательный контроль содержания электролитов плазмы во избежание развития гипокалиемии.

В лечении токсического отека легких имеет значение «бескровное кровопускание», которое состоит в быстром сокращении объема циркулирующей крови до 500 мл и бо­лее, создаваемого наложением жгутов на конечности.

С целью разгрузки малого круга кровообращения при токсическом отеке легких предлагают использовать ганглиоблокирующие средства: арфонад, гексоний, пентамин, а также эуфиллин. При сниженном артериальном давлении указанные препараты следует вводить внутривенно медлен­но с большой осторожностью и обязательно в сочетании с прессорными аминами («ганглионарный блок без гипотонии»).

В лечении токсического отека легких имеют значение средства, снижающие сосудистую проницаемость; глюкокортикоиды, например преднизолон в дозе 160—200 мг, антигистаминные препараты (пипольфен), хлорид кальция, витамины Р и С, гипертонические растворы глюкозы. В свя­зи с ролью нервных механизмов в патогенезе токсического отека легких рекомендуется новокаиновая блокада шейного вагосимпатического ствола.

Использовавшееся ранее при отеке легких кровопуска­ние в количестве 250—300 мл сохраняет свое значение только на догоспитальном этапе.

Из методов симптоматической терапии имеет значение оксигенотерапия с ингаляцией противовспенивающих средств. Эти поверхностно-активные вещества переводят отечный экссудат из пенистого состояния в жидкость, что сокращает отек и освобождает дыхательную поверхность легких для диффузии газов. С успехом применяют этило­вый спирт, антифомсилан. Полезны ингаляции кислорода с добавлением бронхолитиков (эфедрин), кортикостероидных гормонов и антибиотиков.

Однако при острых отравлениях хлором кислородные ингаляции противопоказаны, поскольку кислород потенци­рует токсическое влияние хлора и способствует развитию отека легких.

Проводимая при токсическом отеке легких седативная терапия снимает эмоциональный стресс и напряжение у больных, уменьшает одышку и двигательное беспокойство. Это достигается повторным введением «литической смеси» (морфина 10 мг, аминазина 25 мг, пипольфена 25 мг) или нейроплегиков (галоперидол, дроперидол, ГОМК.).

Указанное лечение используется при синдроме «шоково­го легкого» и гипергидратации легких, отмечаемых при ост­рых отравлениях, осложненных острой почечной недоста­точностью.

Неэффективность диуретической терапии с успехом можно компенсировать применением лечебной диареи (суль­фат магния 30—40 г внутрь) и экстренной операцией ге-мофильтрации аппаратом «искусственная почка».

Патогенетическое лечение гипоксических состояний при любой форме острых отравлений состоит в рациональном применении кислорода. Введенный в организм кислород достигает страдающих от гипоксии тканей и нормализует их окислительный обмен. Вместе с тем многолетняя прак­тика кислородотерапии знает случаи полной неэффектив­ности этого метода и даже очевидной его вредности.

Токсичность избыточного количества кислорода, по ги­потезе Р. Гершмана, объясняется участием кислорода в цепных окислительных реакциях. Под действием различных причин в организме постоянно образуются свободные ради­калы — обломки молекул со свободной валентностью, спо­собные взаимодействовать со многими веществами и при этом образовывать новые радикалы. Особенно высока ак­тивность перекисных первичных радикалов при встрече с молекулой кислорода. В результате подобных цепных реак­ций в клетках разрушаются биологические мембраны, на­капливаются пероксиды и другие ядовитые вещества. Осо­бенно интенсивно перекисные радикалы образуются при лучевом поражении, отравлении четыреххлористым углеро­дом и, возможно, другими токсическими веществами, когда неумеренная оксигенация оказывается наиболее опасной.

При нарушениях центральной регуляции дыхания, что часто бывает при отравлениях наркотическими веществами, реакция дыхательного центра на гипокапнию практически отсутствует, и роль центрального стимулятора дыхания иг­рает гипоксемия. Обогащение вдыхаемого воздуха кисло­родом, уменьшая гипоксемию, устраняет ее стимулирую­щий эффект и вызывает дальнейшее снижение вентиляции и гиперкапнию.

При коматозных состояниях, в частности наркотической коме, кислородотерапию используют как компонент ИВЛ.

Вдыхание гипероксических газовых смесей может выз­вать усиление экссудации и образование ателектазов, вды­хание чистого кислорода вытесняется весь азот из альвео­лярного воздуха, что ведет к спадению альвеол. Таким образом, для осуществления кислородотерапии необходимо нормализовать внешнее дыхание и создать условия для сво­бодного прохождения кислорода через легочные мембраны.

Во избежание возможного побочного и токсического эффектов кислородотерапии начальная концентрация кис­лорода во вдыхаемой смеси не должна превышать 25% и только при отсутствии ухудшения состояния больного ее можно увеличить до 30—35%. Ингаляция должна про­водиться циклами по 10—15 мин. С целью профилакти­ки вазоконстрикции при вдыхании кислорода используют папаверин, платифиллин или атропин, что позволяет быстpee и стабильнее повысить РО2 в тканях.

Эффективность кислородотерапии повышается при улуч­шении транспортной функции крови для кислорода, что имеет особое значение при отравлениях так называемыми кровяными ядами. Скорость восстановления метгемоглобина в гемоглобин зависит от ферментного дегидрирования лактата. Для ускорения этого процесса можно использовать добавочный катализатор метиленовый синий, обладающий высоким окислительно-восстановительным потенциалом. Лечебное действие метиленового синего в процессе деметгемоглобинизации объясняется усиленным окислением мо­лочной кислоты, за счет которого происходит восстановле­ние метгемоглобина. Молочная кислота гидрирует метиле­новый синий, превращая его в лейкометиленовый, а сама превращается в пировиноградную кислоту. Метгемоглобинообразующее действие самого метиленого синего невели­ко и составляет не более 8—10% при внутривенном введении, что с успехом компенсируется его деметгемоглобинобразующим эффектом. Общая лечебная доза метиле­ного синего составляет 10 мг/кг и вводится дробно по 10—15 мл 1% раствора с интервалами 10—15 мин при одновременной оксигенотерапии.

Удобнее использовать препарат хромосмон, представ­ляющий собой 1% раствор метиленового синего на 25% раствора глюкозы. При отравлении метгемоглобинообразователями эффективен гипосульфит натрия.

При отравлениях угарным газом с образованием карбоксигемоглобина лечебный эффект метиленового синего сомнителен. Возможно, это связано с тем, что в условиях угнетения тканевого дыхания добавочное образование да­же небольших количеств метгемоглобина способствует усилению гипоксии. Наибольшее значение при данной па­тологии имеет кислородотерапия, которая содействует дис­социации карбоксигемоглобина благодаря повышению РО2.

Цели оксигенотерапии при легочно-циркуляторной и гемической гипоксии различны. При нарушении, внешнего дыхания основная роль оксигенотерапии — понижение дефицита насыщения артериальной крови кислородом, а при образовании патологических форм кровяного пигмента и гемолизе она сводится к увеличению количества растворен­ного в плазме кислорода и нормализации доставки кислоро­да тканям.

Если при легочно-циркуляторной гипоксемии главным до­бавочным акцептором кислорода является неоксигенированный пигмент крови, то при гемической гипоксии такого доба­вочного акцептора нет, так как он либо полностью насыщен кислородом (при анемическом подвиде гемической гипок­сии), либо почти насыщен (при «пигментных» гипоксемиях), но количество транспортируемого кислорода все равно оста­ется недостаточным.

Основным путем повышения качества растворенного в плазме кислорода является создание его высоких концент­раций во вдыхаемом воздухе или введении его под повышен­ным давлением, так как, согласно закону Генри, количество растворенного в жидкости газа прямо пропорционально его парциальному давлению.

Об опасности длительного применения высоких концентраций кислорода во вдыхаемом воздухе было указано выше; к этому следует относиться с еще большей осторожностью при выраженной гипокапнии, сопровождающей отравления окисью углерода и метгемоглобинообразователями и также уменьшающей возможность утилизации кислорода тканями.

Эффективным путем повышения кислородной емкости крови является метод гипербарической оксигенации (ГБО). Если во время дыхания чистым кислородом при атмосфер­ном давлении его парциальное давление в альвеолах состав­ляет 90,5 кПа, .т.е. возрастает более чем в 6 раз, то при дав­лении 3 эта парциальное давление вдыхаемого кислорода увеличивается до 315,2 кПа, т.е. возрастает приблизительно в 10 раз, а рО2 артериальной крови достигает 26,6 кПа.

Наиболее очевидный клинический эффект ГБО получен при отравлениях угарным газом. Физически растворенный в плазме кислород может полностью обеспечить метаболичес­кие потребности тканей при блоке гемоглобина, способствует увеличению диссоциации карбоксигемоглобина и выделению окиси углерода из организма. Эффективность ГБО возрас­тает при раннем ее применении, в первый час после отравле­ния, когда гемическая гипоксия лежит в основе ведущих клинических проявлений интоксикации. В более позднем пе­риоде эффективность ГБО снижается.

ГБО эффективна при отравлениях цианидами, барбиту­ратами, сердечными гликозидами, вызывающих тканевую (гистотоксическую) гипоксию, что характеризует ГБО как перспективный метод реанимации при острых экзогенных отравлениях.

При назначении ГБО больным с отравлением фосфорорганическими инсектицидами следует учитывать стадию ин­токсикации и вид токсического вещества. Проведение сеан­сов ГБО на токсикогенной стадии отравления карбофосом противопоказано, поскольку в организме этот препарат пре­терпевает ряд биохимических превращений по типу леталь­ного синтеза с образованием токсических метаболитов — оксонов; гипербарический кислород стимулирует этот процесс. Метаболиты хлорофоса образуются спонтанно, без участия молекулярного кислорода, поэтому стадия отравления хло­рофосом не имеет принципиального значения для назначе­ния ГБО.

Выраженный клинический эффект ГБО получен при от­равлении метгемоглобинообразователями, уже после первого сеанса наступает значительное улучшение состояния боль­ных, уменьшается гипоксия, падает концентрация метгемог­лобина в крови.

Успешная оксигенация организма достигается только од­новременным проведением мероприятий, повышающих спо­собность тканей утилизировать кислород, удалением токси­ческого вещества и медикаментозной коррекцией нарушен­ного тканевого дыхания. Медикаментозная коррекция может быть направлена на восстановление ферментных нарушений тканевого дыхания и носить специфический характер, а мо­жет направляться на ликвидацию метаболического ацидоза, который развивается независимо от вида отравления и опре­деляет ее неспецифичность.

Для лечения нарушений тканевого дыхания при отравле­нии окисью углерода используется цитохром С в дозе 15— 60 мг, терапевтическое действие которого связано с пополне­нием сниженного физиологического цитохрома в тканях и повышением активности цитохромоксидазы, блокированной окисью углерода.

При отравлениях так называемыми тиоловыми ядами (мышьяковистый водород и другие соединения тяжелых ме­таллов и мышьяка) показано введение в организм веществ, содержащих SH-группы, которые вступают в конкурентные взаимоотношения с SH-группами ферментов тканей, непо­средственно участвующих в окислительно-восстановительных процессах, и защищают их от блокирующего влияния тиоло-вых ядов. К таким препаратам относятся унитиол в виде 5% раствора в дозе 100—150 мг/кг при отравлениях гепато-и нефротоксическими ядами.

Известны положительное действие витаминотерапии (ви­тамины С, Р, В1, B6, B12) на окислительные процессы, отчет­ливое гемопоэтическое действие и улучшение регенератив­ных способностей тканей, имеющих особое значение при от­равлениях.

Нарушение КОС при острых экзогенных отравлениях всегда указывает на серьезные нарушения витальных функ­ций организма, в том числе процессов тканевого дыхания, и требует незамедлительной коррекции. Наиболее распрост­раненным средством коррекции дыхательного ацидоза, ко­торый обычно развивается в самом начале острых интокси­каций в результате нарушений внешнего дыхания, является ИВЛ, проводимая с учетом изменений основных параметров КОС.

При дыхательном алкалозе в результате отравления салицилатами и гипертермического синдрома полезно введение дыхательных депрессантов (наркотические анальгетики).

Основными средствами лечения метаболического ацидоза как самого распространенного нарушения КОС при острых отравлениях, во многом определяющего их клиническую симптоматику, являются буферные растворы лактата и гид­рокарбоната натрия, а также органический трисамин (ТНАМ). В клинической токсикологии применение лактата натрия ограничено из-за его превращения в гликоген печени. Наиболее успешно его лечебное действие можно использо­вать при метаболическом ацидозе у больных в коматозном состоянии, так как он является энергетическим продуктом и его окисление в организме сопровождается образованием АТФ. При токсических поражениях печени и выраженной лактацидемии, сопровождающей метаболический ацидоз и гипоксию тканей при экзотоксическом шоке, лактат натрия не показан. Более эффективен в этих условиях гидрокарбо­нат натрия, который реагирует с кислотами крови и разру­шается с образованием углекислоты.

Количество гидрокарбоната натрия, необходимое для кор­рекции дефицита оснований (BE) и рН крови, рассчитывают по формуле: 4% раствор NaHCO3 (мл)=Р Х масса тела (кг) X BE (ммоль/л). Коэффициент F обозначает объем внеклеточной жидкости (л) на 1 кг массы тела, обычно он равен 0,2—0,3. Практически для коррекции метаболического ацидоза (т.е. до BE—0) необходимо ввести такое количест­во 4% раствора гидрокарбоната натрия (мл), которое равно масса тела (кг)/2 X BE (ммоль/л), или масса тела (кг) Х ВЕ (ммоль/л) для 0,3 М раствора (3,6%) ТНАМ.

В клинических условиях не всегда можно и нужно про­водить полную коррекцию метаболического ацидоза до BE, равного нулю. При острых отравлениях при резком сниже­нии или повышении объема внеклеточной жидкости длитель­ное всасывание токсического вещества или нарушение тка­невого метаболизма ведет к образованию все новых кислых продуктов и необходимо проводить первоначальную коррек­цию дефицита оснований лишь на 2/3. При этом большое значение имеет одновременное введение плазмозамещающих растворов, улучшающих транскапиллярный обмен между кровью и интерстициальной жидкостью.

В реанимационной практике для лечения терминальных состояний с особенно тяжелым ацидозом при отсутствии точных данных о КОС дозу вводимых буферных растворов можно рассчитать приблизительно, принимая BE, равным от — 10 до —15 ммоль/л. Например, при остановке сердца рекомендуется вводить по 1—2 ммоль/л гидрокарбоната (приблизительно 2—4 мл 4% раствора) на 1 кг массы тела больного через каждые 10 мин реанимации.

ТНАМ целесообразно применять при отравлениях, лече­ние которых проводится с помощью осмотического диуреза, что позволяет использовать диуретические свойства этого препарата. Кроме того, следует принять во внимание данные о проникновении ТНАМ в неионизированном состоянии через клеточные мембраны и коррекции внутриклеточного рН, что очень важно для лечения токсической гипоксии. Лучший клинический эффект дает его сочетание с гидрокарбонатом натрия.

Лечение метаболического алкалоза представляет собой более трудную задачу. Метаболический алкалоз увеличивает тяжелую гипоксию тканей затруднением диссоциации оксигемоглобина (эффект Бора). Это осложнение развивается на 2—3-й сутки тяжелых отравлений, когда причиной избы­точного накопления оснований в плазме крови может быть дефицит калия. Между концентрациями ионов водорода и калия существует тесная связь, так как эти ионы могут за­мещать друг друга внутри клетки. В результате возникшего дефицита калия происходит перемещение ионов водорода внутрь клетки с образованием алкалоза во внеклеточной жидкости. Существует прямая зависимость между дефици­том воды в организме и накоплением оснований в плазме крови. Имеет значение развитие вторичного гиперальдостеронизма вследствие гиповолемии. Основное значение в про­филактике и лечении метаболического алкалоза имеют свое­временное возмещение объема циркулирующей крови и кор­рекция водно-электролитного баланса.

При опасном для жизни увеличении рН крови — более 7,6 рекомендуется внутривенное введение 0,9% раствора хлорида аммония, аскорбиновой кислоты, хлорида кальция, ингибиторов карбоангидразы. Количество хлорида аммония необходимое для коррекции КОС, рассчитывают по формуле Аструпа: доза аммония (ммоль) =0,3 X масса тела Х ВЕ (ммоль/л). Следует помнить, что хорошее ацидифицирующее действие оказывают большие количества изотонического раствора глюкозы и хлорида натрия, так как они увеличи­вают объем внеклеточной жидкости и снижают концентра­цию гидрокарбоната.

Во всех случаях отравлений восстановление КОС остает­ся неотъемлемым элементом общереанимационной помощи, а при отравлениях кислотами и препаратами, которые в ор­ганизме образуют метаболиты с низким рН, оно приобретает специфический антидотный характер.

***Глава 7* ТОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ печени и почек**

**7.1. ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ**

Клинические проявления, токсического повреждения печени и почек обнаруживаются более чем в 30% случаев острых отравлений.

Существует два основных патогенетических механизма токсических повреждений печени и почек: специфический, связанный с нарушением их выделительной обезврежива­ющей функции, и неспецифический, зависящий от участия этих органов в поддержании гомеостаза.

При поражениях специфического характера основное значение имеет непосредственный контакт токсического ве­щества с паренхимой печени и почек.

Ряд химических препаратов, животных и растительных ядов токсически воздействует на паренхиму печени и почек (избирательная токсичность). При острых отравлениях гепато- и нефротоксическими веществами, поражение ор­гана обычно пропорционально принятой дозе.

Неспецифические токсические повреждения печени и по­чек развиваются вторично, как следствие патологических изменений в организме, вызванных острым отравлением. Одним из таких изменений является нарушение регионарного кровообращения в печени и почках при экзотоксическом шоке. Уменьшение кровоснабжения этих органов несет опасность их ишемического повреждения.

Специфическое поражение печени и почек при отравле­ниях гепато- и нефротоксическими ядами и неспецифичес­кое их поражение при экзотоксическом шоке не исключают друг друга. Наоборот, в случаях тяжелых отравлений, осложненных экзотоксическим шоком, многие химические препараты (например, барбитураты) как бы приобретают нетипичные для них гепато- и нефротоксические свойства. Подобная «ситуационная» гепато- и нефротоксичность обнаруживается у ряда лекарственных средств и химичес­ких препаратов при их воздействии на людей со склерозом сосудов и стромы печени и почек, дистрофией и некрозом части паренхимы. Естественно, что в этих условиях дезинтоксикационные и компенсаторные возможности печени и почек ограничены, что способствует развитию недоста­точности функции этих органов при воздействии даже не­больших концентраций токсических веществ.

При острых отравлениях гемолитическими веществами (уксусная эссенция, мышьяковистый водород и др.) в патогенезе токсического повреждения печени и почек участ­вуют и специфический, и неспецифический фактор. Специ­фическое воздействие свободного гемоглобина плазмы на паренхиму почек и печени и неспецифическое высвобожде­ние при гемодизе активных веществ (кинины, гистамин и др.) обусловливают токсическую коагулопатию, усугуб­ляющую нарушение функции паренхиматозных органов.

Особое место в патогенезе острых нарушений функции печени и почек занимают токсико-аллергические процессы, связанные с индивидуально повышенной чувствительно­стью к терапевтическим дозам лекарственных препаратов и нетоксическим дозам других химических веществ (напри­мер, рентгеноконтрастных средств). Эта патология не имеет прямого отношения к собственно токсическому действию химических веществ, обычно невоспроизводима в экспери­менте и в клинической токсикологии рассматривается при дифференциальной диагностике.

Повреждение печени и почек при остром отравлении обусловленно общими филогенетическими и анатомически­ми особенностями этих органов, их тесной функциональной связью. Это позволило выделить особый гепаторенальный синдром токсической этиологии.

**Классификация токсической гепатопатии и нефропатии**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вещества | Биотрансформация в организме | Патоморфологические изменения печени и почек |
| Специфические поражения печени и почек | | |
| Гепатотоксические вещества хлорированные углеводороды  (хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан), аромати­ческие углеводороды (бромбензол), хлороргани-ческие пестициды, этиловый алкоголь, фенолы (динитрофенол), альдегиды (паралльдегид), амины (диметилнитрозамин), неорганические вещества (сульфат железа, фосфор), расти­тельные токсины (бледная поганка, крестовик, горчак, гелиотроп и др.) | Метаболизм в печени, активация (летальный синтез) с разрушением внутриклеточных структур печеноч­ных клеток | Жировая дистрофия, токсичес­кий гепатонефроз, холемический нефроз |
| Гепатонефротоксические (гемолитические) ве­щества уксусная эссенция, мышьяковистый водород, медный купорос, бихромат ртути и др. | То же | Пигментный гепатоз, гемоглобинурийный нефроз |
| Нефротоксические вещества этиленгликоль, метанол, щавелевая кислота, соединения тяжелых металлов (ртуть, хром, свинец), мышьяка | Метаболизм в печени, «активный транспорт» в почках с разрушением выделительного эпителия | Гидропическая дистрофия печени и почек |
| Неспецифические поражения печени и почек | | |
| Нейротоксические вещества фосфорорганические инсектициды, наркотики,  нейролептики и пр. | Метаболизм в печени, конъюгация, выделение с желчью и через почки | Белковая дистрофия почек, холестаз |
| Различные токсические вещества, вызывающие экзотоксический шок | То же | Белковая и жировая дистрофия печени, некронефроз |
| Различные токсические вещества, действующие на фоне предшествующих заболеваний печени и почек | «» | Патоморфологические проявле­ния предшествующего заболева­ния (хронический гепатит, цирроз печени, хронический нефрит) |
| Различные токсические вещества, вызывающие токсико-аллергические поражения (анальгетики, рентгеноконтрастные вещества и др.) | «» | Дистрофия печени и почек |

Для обозначения токсических поражений печени и почек используют понятия «токсическая гепатопатия» и «токси­ческая нефропатия». Для токсических повреждений харак­терны дегенеративные изменения паренхиматозных органов типа дистрофии и некроза при слабой воспалительной реакции. Применение этих терминов для обозначения синд­рома патологических нарушений функции печени и почек при экзогенных отравлениях позволяет ориентироваться только на основной этиологический момент данной пато­логии и избежать проведения сложных клинико-морфологических параллелей.

Для обозначения специфического токсического повреж­дения почек нефротоксическими веществами в отечественной литературе используется термин «токсическая почка» («сулемовая почка» и др.), предложенный Е.М. Тареевым (1958).

Гепато- или нефротропность токсических веществ или их метаболитов во многом зависит от их растворимости в воде или жирах. Вещества с высокой жирорастворимостью дают гепатотоксический эффект, а вещества с высокой водорастворнмостью — нефротоксический эффект.

Химические соединения, которые подвергаются конъю­гации в микросомах, печени обычно не обладают гепато-токсическими свойствами.

Большинство гепатотоксических и нефротоксических веществ новые и искусственно синтезированные химические соединения, для которых организм не выработал специфи­ческих путей детоксикации. Сложная химическая структу­ра не позволяет включить их в процессы конъюгации и при естественной детоксикации преобладают реакции фермент­ного разложения, опасные активацией токсического эф­фекта.

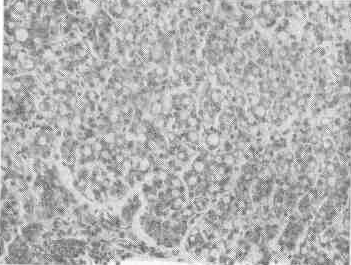
Процессы ферментного разложения требуют в клетке большего количества энергии, чем процессы конъюгации, что в случаях тяжелых отравлений приводит к истощению ресурсов клетки («ферментопатия потребления») и дистро­фии основных клеточных элементов.

**7.2. ТОКСИЧЕСКАЯ ГЕПАТОПАТИЯ**

**7.2.1. Патогенез токсической гепатопатии**

Токсическая гепатопатия является результатом воздей­ствия на организм гепатотоксических веществ, а также резких расстройств регионарного кровообращения при экзотоксическом шоке, токсическом поражении нервной си­стемы, после перенесенных заболеваний печени.

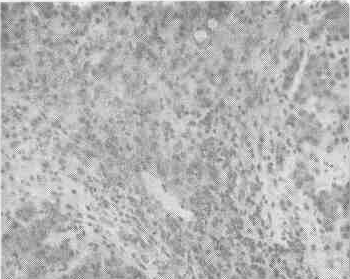
Выделяют 3 основных механизма гепатопатии: снижение специфической функции гепатоцитов, расстройства регионарной микроциркуляции и нарушение желчеотделения.



9. Жировая дистрофия гепатоцитов. Отравление дихлорэтаном. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. X 100.

Патоморфологические изменения в печени при острых отравлениях довольно однотипны. Гепатотоксические ве­щества обычно вызывают печеночную недостаточность, морфологическим субстратом которой служат жировая дистрофия и некроз гепатоцитов (рис. 9, 10). Такой харак­тер патологического процесса обусловлен специфическим строением и функцией этого органа. Почти все гепатотоксические вещества подвергаются в печени метаболическому разложению под действием микросомальных ферментов вследствие окислительных, восстановительных и гидролитических реакций. При этом возможна «активация» токси­ческого эффекта, когда некоторые метаболиты оказывают­ся более токсичными соединениями, чем само нативное ве­щество.

На токсическое повреждение клетки печени указывают отек и деформация митохондрий, что сопровождается угне­тением окислительного фосфорилирования.



**10.** Центролобулярный некроз гепатоцитов. Отравление четырехло-ристым углеродом. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.Х 100.

В патогенезе нарушений внутриклеточных структур ос­новное значение имеет прямое повреждающее действие, захватываемых клетками гепатотоксических веществ, ведущее к нарушению проницаемости цитоплазматических мембран, и выход протеолитических и гидролитических ферментов из клеточных органелл в цитоплазму. Следствием такого выхода становятся «ферментное переваривание» цитоструктур и гибель клеток. Локализация некрозов пре­имущественно центролобулярная, что связано с особенностями ангиоархитектоники и гетерогенностью печеноч­ной дольки. В гепатоцитах центра дольки содержится мень­ше митохондрий, чем в клетках на ее периферии, но актив­ность внутриклеточных ферментов здесь выражена значи­тельно больше, что обусловливает большую интенсивность аутолитических процессов.

Признаком токсической гепатопатии является чрезвы­чайно быстрая, в течение 5—6 ч, аккумуляция жира. Она зависит от нейрогуморальной активации мобилизации жи­ра в печень из жировых депо, снижения расщепления триглицеридов в печени и недостаточности выхода жира из печени в составе бета-липопротеидов и жирных кислот в сос­таве фосфолипидов вследствие нарушения синтеза белка.

Отмечаемое расширение желчных канальцев и стаз жел­чи в печеночных клетках обычно сопровождаются желту­хой, связанной с блокированием образования в печеночной клетке конъюгированного билирубина (паренхиматозная желтуха).

При тяжелых отравлениях независимо от гепатотоксического или нефротоксического эффекта отмечаются вы­раженные нарушения гемодинамики печени. Подтвержде­нием служат данные реовазографии печени, полученные у больных с тяжелыми отравлениями дихлорэтаном, четыреххлористым углеродом, бледной поганкой. Нарушения гемодинамики выявлялись уже в первые часы заболевания и свидетельствовали об увеличении регионарного сопротив­ления, ухудшении оттока крови вплоть до стаза в печеночном отделе портального русла. Согласно экспериментальным данным, существует по крайне мере два основных меха­низма подобных нарушений кровотока в печени. Первый из них связан с «четкообразным» спазмом отдельных коль­цевых перемычек печеночных вен, а второй вызван преи­мущественным притоком крови из печеночной артерии и форсированием синдрома «гидравлического затвора».

Кроме общих изменений при отравлениях гепатотоксическими ядами, отмечаются и специфические проявления, связанные с особенностями химической структуры и свойств гепатотоксических веществ, что описано в разделах част­ной токсикологии.

Среди неспецифических поражений печени при острых экзогенных интоксикациях основное место занимает рас­стройство ее функции при экзотоксическом шоке и влия­ния нейротоксических веществ.

Неспецифическое поражение печени при шоке проявля­ется распространенным спазмом артериол с развитием ише­мии печеночной ткани.

При резком уменьшении объемного кровотока кровь проходит по укороченному пути сосудистых анастомозов в обход основной массы печеночной паренхимы. Наряду с спазмированными синусоидами, не содержащими крови, образуются зоны полнокровия (локальная гиперемия). Раз­вивающееся гипоксическое повреждение центродольковых гепатоцитов морфологически проявляется как острая бел­ковая дистрофия, неспецифическое токсическое повреждение печени.

При длительном нарушении кровообращения (более суток) может развиться поражение печеночных клеток с резким повышением проницаемости цитоплазматических мембран для воды и ферментов, жировой инфильтрацией и центролобулярными некрозами. В патогенезе этих изме­нений имеют значение токсическая коагулопатия и связан­ный с ней ДВС-синдром, особенно выраженный при отрав­лении гемолитическими ядами.

Таким образом, понятие «шоковая печень», включающее в себя сумму патоморфологических расстройств, обуслов­ленных гемодинамическими нарушениями и тканевой ги­поксией, сходно с понятием «токсическая дистрофия».

К неспецифическим повреждениям печени относят на­рушения желчеотделения по типу холестаза. К застою жел­чи приводит сдавление желчных ходов набухшими гепатоцитами, а также уменьшение экскреторного давления в печени, поддержание которого становится затруднитель­ным для поврежденных гепатоцитов и служит дополните­льной причиной выраженных нарушений функции печени при острых отравлениях некоторыми нейротоксическими средствами, в частности аминазином и фосфорорганическими инсектицидами.

Наркотические и снотворные средства считаются безо­пасными для печени и почек и методы клинической функци­ональной диагностики не обнаруживают заметных патоло­гических изменений. Однако отмечаются выраженная бел­ковая дистрофия (вакуолизация протоплазмы), очаговая жировая дистрофия и некробиоз печеночных клеток в слу­чаях отравлений барбитуратами, нейроплегиками и други­ми психотропными средствами. Причиной этих нарушений являются экзотоксический шок и поражение ЦНС, вызы­вающие расстройства кровообращения и гипоксию пече­ночной ткани, а также чрезмерно выраженная ферментная индукция внутриклеточных оксидаз смешанной функции, свойственная препаратам нейротропного действия [Лакин К.М., 1983].

**7.2.2. Методы диагностики токсической гепатопатии**

В диагностике патологии печени имеет значение высокое содержание специфических ферментов в гепатоцитах по отношению к плазме. Этот клеточно-плазменный градиент концентрации ферментов в патологических условиях нару­шается. Печеночные клетки вследствие повреждения кле­точных мембран и развивающегося некроза начинают те­рять ферменты, которые попадают в кровь. Для диагности­ки поражений печени важное значение приобретают иссле­дования топографии ферментов не только в органах, но и в клетках, где они локализованы различно и связаны с оп­ределенными клеточными структурами.

При токсическом поражении гепатоцитов в сосудистое русло в первую очередь выходят хорошо растворимые цитоплазматические ферменты (аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы, лактат- и малатдегидрогеназы, сорбит-дегидрогеназы, фруктозомонофосфат и фруктозодифосфат альдолазы). При более тяжелых поражениях печени, выз­ванных распространенным токсическим гепатонекрозом, в сыворотке крови усиливается активность ферментов, свя­занных с внутриклеточными структурами, например локали­зованных в митохондриях (малатдегидрогеназа, глутамат-дегидрогеназа).

При повреждении микросомального аппарата эндоплазматической сети гепатоцитов в сыворотке крови снижается активность псевдохолинэстеразы.

Одновременное определение в крови активности цитоплазматических ферментов, связанных с различными внутриклеточными структурами, позволяет оценить тяжесть токсического поражения печени.

При токсической гепатопатии страдает белковый и жиро-липоидный обмен, что проявляется снижением содержания в крови (3-липопротеидов, холестерина, фосфолипидов и альбумина (табл. 8).

При оценке указанных изменений следует иметь в виду, что показателем очевидной дегенерации печеночной функ­ции может служить уменьшение синтеза альбуминов, изменения остальных показателей свидетельствуют только о раздражении или крайнем напряжении функции печени. Лабораторные показатели антитоксической функции печени являются интегральными, так как они связаны с общей поглотительной и секреторной деятельностью этого органа, получающей наибольшее отражение в изменениях содержания билирубина в крови, бромсульфалеиновой пробы и длительности гексеналового сна.

Гемодинамику, поглотительную и выделительную функ­цию печени позволяет изучать радиогепатография — измерение избирательного накопления и экскреции меченых соединений в специфических клетках печени. Продол­жительность васкулярной фазы, время максимального накопления препарата (бенгальский розовый, меченный 131I), константы скорости накопления и время полуочищения крови используют для экспресс-диагностики функционального состояния печени при острых отравлениях.

На основании клинических и лабораторных данных выделяют 3 степени тяжести токсической гепатопатии. При легкой гепатопатии нет клинических признаков по­ражения печени, тяжесть состояния больных определяется симптоматикой, присущей непосредственно данной инток­сикации. Нарушения функции печени выявляются только путем лабораторных и инструментальных исследований. При гепатопатии средней тяжести есть клинические при­знаки поражения печени (увеличение и болезненность при пальпации, печеночная колика, желтуха, геморраги­ческий диатез) в сочетании с более интенсивными изме­нениями лабораторных и инструментальных данных. Тя­желая гепатопатия (острая печеночная недостаточность) сопровождается и печеночной энцефалопатией.

При использовании радионуклидных методов (дина­мическая реогепатография) выявлено, что гепатопатии легкой степени соответствуют замедление K1 до 0,122 мин-1, Кз — до 0,046 мин-1, К — до 15 мин; гепатопатии средней тяжести — замедление K1 от 0,121 мин-1 до 0,084 мин-1, К2 —от 0,045 мин-1 до 0,034 мин-1, К — от 16 до 20 мин; при тяжелой гепатопатии — замедление K1 более 0,084 мин-1, К2 — более 0,034 мин-1, К — более 20 мин, К3 — более 0,011 мин-1 [Ильницкая Т. И., 1979].

Динамика функциональных изменений печени прямо зависит от тяжести отравления. Нормализация показателей гепатограммы при тяжелых отравлениях наступает позднее, чем клинически определяемое выздоровление больных. Например, при тяжелом отравлении уксусной эссенцией они нормализуются у большинства больных в течение 6 мес, при отравлении хлорированными углеводородами и эти-ленгликолем — в течение 1,5—2 лет, оставаясь нарушен­ными у некоторых больных до 5 лет.

Таблица 8

**Показатели метаболизма печени у больных с острой токсической гепатопатией различной тяжести 1—3-й сутки после отравления**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Контроль, *М* ± *т* | Токсическая гепатопатия, *М* ± m | | |
| Легкая | Среднетяжелая | Тяжелая |
| АЛТ, ммоль/(г-л) | 0,77 ±0,08 | 4,5±0,7 | 6,95 ±0,95 | 22,7 ±1,8 |
| ACT, ммоль/(г-л) | 0,27 ±0,03 | 1,69±0,18 | 2,26 ±0,25 | 5,52 ±0,40 |
| ЛДГ общая, ммоль/(г-л) | 0,49 ±0,02 | 1,67±0,17 | 2,32 ±0,26 | 3,56 ±0,27 |
| ЛДГ4 | 0,042 ±0,00064 | 0,039 ±0,007 | 0,073±0,015 | 0,29 ±0,026 |
| ЛДГ5 | 0,029 ±0,0037 | 0,13 ±0,0018 | 0,35 ±0,0035 | 0,56 ±0,0041 |
| Липопротеиды, г/л | 4,22 ±0,15 | 3,96 ±0,1 7 | 0,72 ±0,09 | 0,45 ±0,06 |
| Холестерин, ммоль/л | 4,41 ±0,11 | 4,27 ±0,21 | 1,76±0,16 | 1,45±0,12 |
| Фосфолипиды, ммоль/л | 2,51 ±0,08 | 2,38 ±0,11 | 1,09±0,10 | 0,96 ±0,07 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 12,0±0,5 | 12,8 ±0,7 | 14,5 ±23,9 | 496 ±42,7 |
| Протромбин, % | 84±1,0 | 81±1,5 | 55 ±5,4 | 40 ±4,6 |

**7.2.3. Клиника токсической гепатопатии**

В клинической картине токсической гепатопатии представлено сложное сочетание симптомов экзогенного ток­сикоза, вызванных непосредственным влиянием токсиче­ского вещества на различные системы организма и эндо­генного токсикоза вследствие токсического повреждения печени. Эта особенность наиболее ярко проявляется в токсикогенной фазе токсической гепатопатии, когда в организме присутствует химическое вещество, вызвавшее отравление. Напротив, в соматогенной фазе клиническая симптоматика отражает основную локализацию химиче­ской травмы (чаще это печень). Для рациональной оценки интегральных клинических данных необходимо выделение «локальной» симптоматики, свидетельствующей о безу­словном участии печени в токсическом процессе, и общей симптоматики, обусловленной резким нарушением основных функций этого органа.

«Локальными» клиническими признаками токсической гепатопатии являются увеличение и болезненность печени при пальпации, которые всегда бывают при тяжелых отрав­лениях гепатотоксическими веществами в ранней токсикогенной фазе заболевания и иногда обусловливают ти­пичную печеночную колику. Эта симптоматика связана с набуханием печеночных клеток, их белковой или жировой инфильтрацией, некрозом гепатоцитов и сопутствующими регенеративными процессами. Отмечаются гиперемия печеночной ткани, застой лимфы и желчи.

Желтуха при токсической гепатопатии печеночная и достигает максимума на 5—8-е сутки после отравления гепатотоксическими веществами. При отравлениях с явлениями диффузной жировой дистрофии (дихлорэтан, динитрофенол, этиловый алкоголь и др.) желтуха и гепатомегалия выражены слабо, особенно в токсикогенной фазе.

Отсутствие желтухи при тотальной дистрофии печени может быть обусловлено гибелью купферовских клеток и выпадением синтеза билирубина. При отравлениях гемолитическими ядами интенсивность желтухи зависит от уровня свободного гемоглобина в крови и длительности гемолитического процесса. Появлению желтухи предшест­вует повышение температуры тела, иногда длительное, что особенно часто отмечается при отравлениях четыреххлористым углеродом и бледной поганкой. Существенное значение в происхождении лихорадки придается гепатонекрозу и печеночно-клеточной недостаточности в результате влияния продуктов распада на терморегулирующие центры головного мозга и возможной интеркуррентной инфекции.

Геморрагический диатез обычно проявляется в сома­тогенной фазе «токсической гепатопатии» на фоне выра­женной желтухи в виде кожных кровоизлияний, носовых и желудочно-кишечных кровотечений, обусловленных по­ражением сосудистой стенки, снижением количества тром­боцитов, тромбина и фибриногена. Однако эти нарушения могут развиваться и в токсикогенной фазе заболевания, например при отравлениях дихлорэтаном. В их патогенезе отмечается снижение коагулирующей способности крови вследствие афибриногенемии, а при отравлениях гемолитическими ядами вследствие «коагулопатии потребления». Одним из тревожных симптомов токсической гепатопатии является нарушение психической деятельности (печеночная энцефалопатия), в патогенезе которой ведущим считается церебротоксическое действие продуктов белкового обме­на — аминокислот, фенолов, аммония и др. Эти наруше­ния, известные под названием «гепатаргия», отмечаются преимущественно в соматогенной фазе заболевания. Наи­более тяжелое клиническое проявление — печеночная кома. Патогенез печеночной комы при токсической гепатопатии сложен и недостаточно ясен. Потеря сознания и расстрой­ства рефлекторной деятельности связаны с тяжелой инток­сикацией ЦНС вследствие падения антитоксической функ­ции печени и накопления продуктов нарушенного белкового и других видов обмена, а также продуктов жизнедеятель­ности кишечных бактерий и токсических продуктов распада печеночной ткани. Имеют значение блокада ферментных систем печени и острый дефицит ферментов, например глюкоцереброфильного, способствующего утилизации глюко­зы в головном мозге, дефицит кофермента А, участвующего в детоксикационном процессе конъюгации.

Больные с острыми отравлениями гепатотоксическими ядами редко доживают до печеночной комы, умирая вслед­ствие сочетанного поражения печени и почек.

Токсическая энцефалопатия может развиться вследствие прямого психотропного действия многих гепатотоксических веществ (дихлорэтан, хлороформ, четыреххлористый уг­лерод и др.), обладающих наркотическими свойствами, которые проявляются в ранней токсикогенной фазе за­болевания. При дифференциальной диагностике экзогенной и печеночной энцефалопатии используют электроэнцефа­лографию. Необходимо психоневрологическое обследование в сопоставлении с результатами лабораторного исследо­вания функций печени.

Тяжесть токсического поражения печени во многом зависит от вида токсического вещества, вызвавшего отрав­ление. Наиболее тяжелые поражения печени вызывают хлорированные углеводороды (дихлорэтан, четыреххло­ристый углерод, хлороформ), а также токсин бледной поганки. Гепатопатия развивается во всех случаях отрав­лений этими веществами, причем преобладают тяжелая и среднетяжелая формы. При отравлении этиленгликолем и гемолитическими ядами (уксусная эссенция, бихромат калия) гепатопатия, преимущественно среднетяжелая и легкая. Отравления снотворными препаратами наиболее часто вызывают легкую и реже среднетяжелую гепатопатию, но не более чем у 5% больных.

Большое значение в гепатотоксическом действии хими­ческих препаратов имеют особенности их токсикокинетики, в частности концентрационный фактор (например, при отравлении гемолитическими веществами токсическая доза должна быть достаточной для развития гемолиза), вре­менной фактор (экспозиция токсического вещества в орга­низме) и путь поступления препарата в организм (например, при ингаляционном поступлении четыреххлористый углерод оказывает преимущественное нефротоксическое действие, а при пероральном вызывает тяжелое поражение печени).

При отравлениях большими количествами яда, вызы­вающими быструю смерть, поражение печени не всегда успевает проявиться. Так, у пострадавших с крайне тяже­лым отравлением Дихлорэтаном, умерших в первые 3—5 ч после отравления, не обнаружено тяжелых клинических и лабораторных признаков патологии печени.

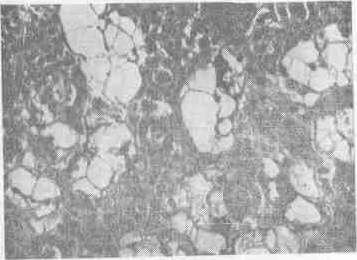
Раннее выявление причин токсической гепатопатии и своевременная диагностика ее тяжести способствуют более успешной профилактике печеночной недостаточности. Уменьшение влияния концентрационного и временного факторов более эффективно.

**7.3. ТОКСИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ**

**7.3.1. Патогенез токсической нефропатии**

Токсическая нефропатия — один из наиболее частых патологических синдромов, она включает в себя наруше­ние выделительной функции почек и их участия в поддер­жании гомеостаза. Нарушается постоянство объема, ион­ного состава, осмотическое давление и КОС внеклеточной жидкости, а также физико-химические свойства внутри­клеточной среды.

Экзотоксическая нефропатия отмечается у 18—20% больных с острой почечной недостаточностью в современных почечных центрах. Экзотоксические поражения почек можно разделить на специфические, отражающие непосредствен­ное повреждающее влияние ряда нефротропных химических веществ на почечный эпителий, и неспецифические, состав­ляющие реакцию почек на химическую травму.

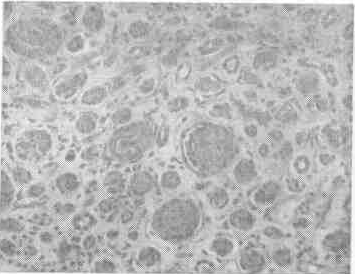


11. Баллонная (гидропическая) дистрофия эпителия почек. Отрав­ление этиленгликолем. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.Х 100.

Специфические поражения почек возникают при острых отравлениях нефротоксическими веществами, вызывающими при активном транспорте деструкцию выделительного эпителия канальцев с развитием общей патоморфологической картины выделительного некронефроза (рис. 11). Нарушения касаются преимущественно проксимальных канальцев почек, которые осуществляют основную работу по реабсорбции всего количества профильтрованного клу­бочками токсического вещества, белков, глюкозы, большей части воды и электролитов.

Несмотря на различия в интимном механизме действия нефротоксических веществ, его суммарный результат одинаков: преимущественное накопление этих соединений в почках приводит к резким расстройствам ферментно-обменных функций и снижению потребления кислорода в их паренхиме.

При воздействии на организм гемолитических ядов в почках развивается патоморфологическая картина острого гемоглобинурийного нефроза (рис. 12). Патоморфологические данные отражают почечный транспорт свободного гемоглобина в условиях внутрисосудистого гемолиза и экзотоксического шока. При отравлениях уксусной эссен­цией происходит фильтрация жидких пигментных масс гемоглобина, они появляются в просвете извитых прокси­мальных канальцев и продвигаются вниз по нефрону. Эти массы фиксирует пролиферирующий эпителий в собира­тельных трубочках. Наблюдаются ишемия коры почек, юкстамедуллярное полнокровие, признаки шунтированного кровообращения и лимфостаз.



12. Гемоглобинурийный нефроз. Гемоглобиновые цилиндры в ка­нальцах почек. Отравление уксусной кислотой. Окраска гематокси­лином и эозином. Ув.Х 100.

У умерших в первые сутки после отравления выявляются гемолизированные эритроциты в просвете сосудов, жидкое белково-пигментное бензидиновое содержимое в просвете капсул и канальцев, положительная бензидиновая реакция стромы, эндотелия клубочков и интимы сосудов, что сви­детельствует о развитии токсической коагулопатии.

В более позднем периоде (3—20-е сутки после отрав­ления) у больных, впоследствии умерших от острой печеночно-почечной недостаточности, наблюдались десквамация щеточных каемок почечного эпителия с разрушением апи­кальных отделов клеток, некробиоз и отслойка эпителия от базальной мембраны, разрывы канальцев (тубулорексис), что крайне неблагоприятно для процессов регенерации.

При острой печеночно-почечной недостаточности, вы­званной отравлением другими гемолитическими ядами (мышьяковистый водород и медный купорос), в отличие от отравлений уксусной кислотой, разрывы канальцев не обнаруживаются, что объясняется различными условиями гемолиза. В присутствии уксусной кислоты гемоглобин расщепляется на глобин и гем, а последний окисляется до гемина. Гемоглобин, ионы железа и особенно геминовые соединения ускоряют перекисное окисление липидов с по­ражением биологических мембран. Отсутствие тубулорексиса при отравлении гемолитическими ядами тиолового ряда связано со способностью этих ядов подавлять перекисное окисление, а также с применением антиоксидантов (унитиол, тетацин магния и др.).

Дегенеративно-некротические изменения тубулярного эпителия и расстройства кровообращения почек служат морфологической основой тяжелых функциональных рас­стройств. В их патогенезе большое значение имеет развитие ДВС-синдрома в результате токсической коагулопатии потребления. При массивном внутрисосудистом гемолизе почки являются местом наиболее раннего и тяжелого проявления этого синдрома, поскольку именно здесь происходит реабсорбция тромбопластических факторов раз­рушения эритроцитов. Это приводит к быстрому нарушению регионарной микроциркуляции крови и лимфы, падению фильтрации и мочеотделения. Свойственные шоковой реакции почек спазм сосудов и шунтирование крови в обход гломерулярной зоны способствуют раннему проявлению ДВС-синдрома.

Основная причина быстрого почечного блока при внут­рисосудистом гемолизе заключается в первичном прекра­щении фильтрации и мочеотделения вследствие закупорки канальцев гемоглобиновыми шлаками.

Необходимо учитывать и влияние эндогенной белковой интоксикации при обширных химических ожогах желудочно-кишечного тракта и сопутствующем поражении печени. Свободный гемоглобин плазмы и всосавшиеся в зоне химического ожога белковые продукты ожоговой деструкции тканей приобретают характер «чужеродного белка», вызывая соответствующую иммунную реакцию организма, спазм почечных сосудов, снижение диуреза, повышение температуры тела и другие признаки эндоген­ного токсикоза.

В патогенезе токсической нефропатии большое значение имеет миоренальный синдром — разновидность синдрома длительного раздавливания мышц (краш-синдром). Мио­ренальный синдром развивается при остром отравлении веществами наркотического действия в сочетании со сдавлением мягких тканей, чаще мышц конечностей. Пострадавших обычно обнаруживают в бессознательном состоянии, лежащими на твердой поверхности, как правило, на боку, иногда полусидя, с подвернутыми конечностями.

Миоренальный синдром может развиться при коматозном состоянии, экзотоксическом шоке, переохлаждении.

При патоморфологическом исследовании обнаруживают явления ишемического коагуляционного некроза мышц в зонах локального позиционного сдавления с отеком и уп­лотнением мышечной ткани, имеющей на разрезе вид рыбьего мяса.

В почках отмечается картина острого пигментного нефроза с миоглобином в просвете нефрона и в эпителии извитых канальцев. Миоглобин попадает в кровь из некро­тических участков пораженных мышц.

В патогенезе миоренального синдрома большое значение придается длительному спазму сосудов коркового слоя почки и развитию шунтированного юкстамедуллярного кровообращения.

В патогенезе токсического поражения почек при острых отравлениях гепатотоксическими веществами (четыреххлористый углерод, грибные токсины и др.) имеет значение нефротоксический эффект аминокислот (лейцин, тирозин и др.), которые в норме дезаминируются печенью, а при массивных повреждениях ее паренхимы в больших коли­чествах выводятся почками.

Патоморфологические данные при этой патологии до­вольно однотипны и представляют собой картину диффуз­ного холемического нефроза. Признаков некронефроза обычно не наблюдается. У умерших от острой печеночной недостаточности в первую неделю заболевания отмечались дилатация капсул клубочков и просвета канальцев, гидропические изменения эпителия проксимальных канальцев, нарастающие с увеличением продолжительности заболе­вания.

Регионарные гемодинамические расстройства, возни­кающие в условиях тканевой гипоксии на высоте функ­циональной активности гепаторенальной системы, состав­ляют важное патогенетическое звено клинико-биохими-ческого синдрома острой печеночно-почечной недоста­точности.

Велико значение иммунологического аспекта токсиче­ского воздействия на организм различных лекарств и химических веществ. В процессе метаболизма химических веществ (ароматические амины, производные уретана, полициклические углеводороды и прочие гепатотоксические средства) в печени образуются активные метаболиты, которые ковалентно связываются с тканевыми макромо­лекулами (ДНК, РНК, белки) и придают им свойства антигенов. Предполагают, что образованные иммунные комплексы могут высвобождать вазоактивные субстанции, которые вызывают ишемию коры почек с анурией. Это некоторые биогенные амины (серотонин, гистамин), неф-ротоксическое действие которых связано со стимуляцией секреции ренина.

Неспецифическая токсическая нефропатия может развиться в случаях острого отравления практически любым токсическим веществом при неблагоприятном сочетании нарушений гомеостаза в организме: резком снижении ар­териального давления с нарушением регионарного крово­обращения в почках и печени, расстройствах водно-электро­литного баланса при тяжелых диспепсических явлениях, длительном некомпенсированном ацидозе, хронических заболеваниях почек.

Гемодинамические расстройства в почках, влекущие за собой грубые повреждения их структуры, составляют основу теории шунтированного кровообращения. Кровоток в обход мальпигиевых клубочков хорошо объясняет олигоанурию на шоковой стадии токсической нефропатии. Развивающееся в этих случаях резкое снижение объема циркулирующей крови и возникший регионарный сосудистый шунт Труета ведут к резкому падению почечного плазмотока и клубочковой фильтрации как следствию ишемии и аноксии почечной ткани.

При продолжительном течении этого процесса разви­вается аутолитический некроз проксимальных канальцев. В основе аутолиза лежит премортальная гипоксия, сопро­вождающаяся нарушением проницаемости оболочек лизосом с выходом ферментов, разрушающих клеточные структуры.

Морфологические изменения на ранней стадии обратимы при восстановлении нормального кровообращения в почках и удаления из организма токсического вещества. Это наблюдается при отравлении нейротоксическими лекарст­венными препаратами (барбитураты, нейроплегики, нар­котики и др.). При ускоренном выведении препаратов из организма и купировании явлений экзотоксического шока острая печеночная недостаточность не развивается даже при тяжелых трофических расстройствах.

**7.3.2. Методы диагностики токсической нефропатии**

Одним из ранных признаков токсической нефропатии является снижение диуреза до олигурии и анурии.

Плотность мочи нарастает до 1024—1052, протеинурия — до 330%. При токсической нефропатии, вызванной дейст­вием гемолитических веществ, например уксусной эссенции, это является плохим прогностическим признаком. Выра­женность протеинурии обычно соответствует гемоглоби-нурии.

О функциональном состоянии почек при токсической нефропатии дает представление азотемия, а также концент­рационный индекс мочевины (отношение концентрации мочевины мочи к мочевине крови). Снижение этого индекса до 10 и ниже указывает на выраженные нарушения функ­ции почек.

Современные способы изучения функционального сос­тояния почек включают в себя измерение осмотического давления плазмы и мочи криоскопическим методом, изу­чение взаимоотношений электролитного состава плазмы крови и мочи, КОС, измерение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции с помощью пробы Реберга—Тареева, измерение почечного плазмотока методом Смита, определение клиренса токсических веществ, количественное калориметрическое определение свободного гемоглобина в плазме крови и моче, а также радионуклидную диагно­стику нарушений почечных функций.

Выделены 3 степени тяжести токсической нефропатии. Легкая токсическая нефропатия, которая отмечается при­близительно в 25% случаев при различных отравлениях, проявляется умеренными и быстро проходящими (1—2 нед) изменениями в составе мочи, незначительным снижением клубочковой фильтрации почек (76,6 ±2,7 мл/мин) и по­чечного плазмотока (552,2± 13,6 мл/мин) при сохранен­ной концентрационной и азотовыделительной функции почек.

Токсическая нефропатия средней тяжести, составляю­щая приблизительно 57% случаев данной патологии, про­является более выраженными и стойкими (до 2—3 нед) изменениями качественного и морфологического состава мочи и сопровождается заметным снижением клубочковой фильтрации (60,7±2,8 мл/мин), канальцевой реабсорбции (98,2±0,1%) и почечного плазмотока (468,7±20,2 мл/мин).

Тяжелая токсическая нефропатия характеризуется син­дромом острой почечной недостаточности и отмечается приблизительно в 18% случаев с выраженными явлениями олигурии, азотемии, креатининемии, она сопровождается резким снижением клубочковой фильтрации (22,8 ±4,8 мл/мин), угнетением реабсорбции (88,9±1,8%), значи­тельным снижением почечного плазмотока (131,6±14,4 мл/мин).

**7.3.3. Клиника токсической нефропатии**

Диагностика токсической нефропатии основывается на данных клинического и лабораторного изучения функци­онального состояния почек. У больных с отравлением от­мечаются резкое снижение суточного диуреза, боли в пояс­ничной области, связанные с нарастающим интерстициальным отеком почек, и появление периферических отеков (одутловатость лица). Наиболее яркая клиническая кар­тина токсической нефропатии обычно обнаруживается в соматогенной фазе острых отравлений при развитии острой почечной недостаточности.

Острая почечная недостаточность экзотоксической эти­ологии обычно тяжелая вследствие сопутствующего пора­жения печени (токсическая гепатопатия в 82% случаев) и легких (пневмония в 36,6% случаев) и определяет высокую летальность, достигающую 30% случаев.

У больных с острым отравлением токсическая нефро­патия часто сочетается с гепатопатией с развитием острой почечно-печеночной недостаточности. Ряд химических веществ, вызывающих токсическую гепатопатию, оказывают и нефротоксическое воздействие.

Эти особенности вносят существенные изменения в кли­ническую симптоматику и динамику лабораторных данных при острой почечной недостаточности экзотоксической этиологии.

В клиническом течении острой почечной недостаточности принято выделять периоды начального действия основного причинного фактора, олигоанурии, восстановления диуреза и выздоровления.

При острых отравлениях период начального действия повреждающего почки фактора обычно соответствует токсикогенной стадии отравления с присущей действию данного токсического вещества клинической симптома­тикой.

В периоде олигоанурии, продолжающемся около 2 нед, развертывается уремическая интоксикация вследствие блокады клубочковой фильтрации с выпадением функции почечного очищения (ренальная азотемия) и повышением катаболизма белков в тканях (экстраренальная азотемия). Однако, несмотря на тяжелое клиническое состояние больных, азотемия обычно остается умеренной (до 5,1—6,8 ммоль/л), что объясняют снижением образования мо­чевины в поврежденной печени. В этом периоде острой почечной недостаточности отмечаются нарушения водно-электролитного обмена, при которых ион калия выходит из клетки в кровь, а ион натрия замещает его, вследствие чего развиваются гипонатриемия и гиперкалиемия. Этот процесс объясняется неустойчивостью равновесия между высокой внутриклеточной и низкой межклеточной концент­рацией калия, которое поддерживается избыточными за­тратами окислительной энергии клеток и нарушенной про­ницаемости клеточных оболочек в отношении калия. Для острых отравлений характерны снижение окислительно-восстановительных процессов в клетках, повышение про­ницаемости клеточных мембран и потеря внутриклеточного калия. При олигоанурии, развивается гиперкалиемия с нарушением сердечной деятельности и нервно-мышечной проводимости.

Тяжелая гиперкалиемия отмечается при острых отрав­лениях, с гемолизом или миолизом, с интенсивным выходом калия из поврежденных клеток в плазму.

В период восстановления диуреза или при больших потерях калия через желудочно-кишечный тракт разви­вается гипокалиемия, которая клинически проявляется неспецифическими симптомами внутриклеточной калиевой недостаточности — мышечной слабостью, анорексией, летаргией, парезом кишечника, нарушением функции миокарда.

Типичные электрокардиографические признаки гиперкалиемии (высокий и острый зубец *Т* и снижение и рас­ширение *Р;* расширение и деформация *QRS)* и гипокалиемии (отрицательный зубец *Т,* смещение интервала *S — Т* вниз, появление волны *V)* при острой почечной недоста­точности токсической этиологии редко появляются вслед­ствие дистрофических изменений миокарда, вызванных воздействием токсического вещества и экзотоксического шока.

Выраженность других электролитных диссоциаций за­висит от клиренса данного электролита. Чем выше клиренс, тем более интенсивно накопление электролита при анурии больше отклонение его концентрации от нормы.

Несмотря на нарушение выведения всех электролитов при олигоанурии, повышение их концентрации в плазме различно. Это связано с гипергидратацией при острой почечной недостаточности, когда накопление воды проис­ходит быстрее, чем накопление веществ с низким клиренсом (натрий, хлор, кальций), что приводит к снижению их концентрации вследствие разведения.

В фазу полиурии, когда потери воды превышают потери солей, концентрация натрия, хлора и кальция в плазме приходит к норме. Следует учитывать и обратное переме­щение ионов калия из внеклеточного пространства в клетки.

Гипергидратация при острой почечной недостаточности токсической этиологии вызвана не только олигоанурией, но и транссудацией белков плазмы в межтканевую жид­кость в связи с нарушением проницаемости капилляров, а также с гипопротеинемией вследствие поражения печени. Осмотическое давление плазмы быстро падает, возникают отек и набухание клеток, обусловливающие тяжелые из­менения в головном мозге и легких с развитием психонев­рологических расстройств и нарушений внешнего дыхания. Синдром «влажных легких» представляет собой различные стадии нарастающего интерстициального отека легочной ткани.

Для распознавания синдрома «влажных легких» при острой печеночной недостаточности используют рентгено­графию легких. Выделяют 3 стадии синдрома «влажных легких». На I стадии определяется усиление легочного рисунка с нечеткостью и смазанностью в области корней легких. На II стадии на этом фоне заметны отдельные участки затемнения, которые местами сливаются между собой. На III стадии обнаруживаются крупные сливные участки затемнения в центральных отделах, почти неот­делимые от органов средостения (симптом «бабочки»).

Эти изменения в легких подвергаются полному обратному развитию при восстановлении диуреза и уменьшении ги­пергидратации, но способствуют возникновению пневмо­нии.

Анемия при острой почечной недостаточности токси­ческой этиологии железодефицитная и связана с наруше­нием эритропоэза.

Нарушение функции легких и анемия значительно уси­ливают тканевую гипоксию и создают крайне неблагопри­ятные условия для регенерации почечного эпителия и восстановления почечных функций, что происходит не ранее 30—35-х суток. Восстановление функции почек при острых отравлениях уксусной эссенцией задерживается, и азотовыделительная способность почек нормализуется только к исходу 6-го месяца после отравления, а при тяжелой нефропатии, вызванной этиленгликолем, восстановление функций почек остается большой редкостью.

Наиболее частой причиной токсической нефропатии является отравление уксусной эссенцией, четыреххлористым углеродом, соединениями тяжелых металлов, токсином бледной поганки.

Частота острой почечной недостаточности и летальность при ней зависит от сроков госпитализации больных с острыми отравлениями и от объема оказываемой им по­мощи. Исход заболевания и прогноз решаются в токси-когенной фазе и зависят от ранней диагностики и эффек­тивного лечения этой тяжелой патологии.

**7.4. ЛЕЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК**

**7.4.1. Общие принципы лечения**

Лечение токсического поражения печени и почек вклю­чает патогенетические и симптоматические методы. Объем и интенсивность лечения зависят от выраженности и давности развития нарушений гомеостаза, функций печени и почек.

В токсикогенной стадии острого отравления, когда струк­турные нарушения в печени и почках еще формируются, основное значение имеет «ускоренное удаление токсических веществ из организма. Необходимы экстренная детоксикация, лечение экзотоксического шока и применение специфи­ческих антидотов. В соматогенной стадии, стадии разверты­вания острой печеночно-почечной недостаточности продол­жаются детоксикация, заместительная терапия и введение гепатотропных препаратов.

Клинический опыт свидетельствует о том, что даже при тяжелых отравлениях гепато- и нефротоксическими вещест­вами (дихлорэтан, соединения тяжелых металлов, этиленгликоль и др.) рано начатое ускоренное выведение этих веществ из организма (гемодиализ, перитонеальный диализ, форсированный диурез и др.) способствует благоприятному течению и исходу, предотвращает печеночно-почечную не­достаточность. Способы искусственной детоксикации орга­низма и показания к ней изложены в главе 8.

**Принципы лечения экзотоксических поражений печени и почек**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Токсикогенная стадия** | | |
| Этиотропная терапия | Патогенетическая терапия | |
| (экстренная детокси­кация организма) промывание желудка гемодиализ  перитонеальный диа­лиз  форсированный диурез детокеикационная ге-мосорбция | лечение экзотоксического шока:  инфузионная терапия  (плазмозаменители) ощелачивание крови  глюкокортикостероиды | специфическая антидотная терапия:  Унитиол  этиловый алкоголь антиоксиданты |
| Соматогенная стадия | | |
| Детоксикационная и заместительная терапия | Патогенетическая терапия | Другие виды терапии |
| гемодиализ и гемофильтрация  перитонеальный диализ  форсированный диурез сорбционная детоксикация  замещение крови  временное подключение паренхиматозных  органов (ассистирующая печень — почка)  лимфодренаж  лечебная диарея | гепатопротекторы  комплекс коферментов  витамины группы В глюкоза  (трансумбиликальное  введение лекарственных препаратов) | антибиотики  анаболические стероиды  ощелачивание крови растворы электролигов  ГБО |

**7.4.2. Методы детоксикации**

На соматогенной стадии при развернутой печеночно-почеч­ной недостаточности проводится комплексная терапия. В свя­зи с преобладанием азотемического или гепатаргического компонентов развивающегося эндогенного токсикоза прово­дят детоксикацию и коррекцию нарушенного гомеостаза до восстановления функции печени и почек.

При развитии острой почечной недостаточности лечение начинается в олигоанурическом периоде и включает детокси­кацию и методы внепочечного очищешя организма.

Необходимы снижение белкового катаболизма, поддержа­ние электролитно-водного баланса и КОС, особенно эффек­тивные, если период олигоанурии непродолжителен (3— 5 сут) и не сопровождается выраженными инфекционными или сердечно-сосудистыми осложнениями. При сохранении диуреза (до 1 л/сут) рекомендуется его стимуляция с по­мощью диуретических средств: внутривенного введения 10—20 мл 2,4% раствора эуфиллина в сочетании с маннитолом (1 г/кг) или лазиксом. Салуретики считаются предпочтитель­ными в связи с хорошей переносимостью высоких доз этих препаратов. Рекомендуемая начальная доза лазикса (фуросемид) 250—500 мг с возможным последующим увеличением до 1 г/сут. Если диуретического эффекта от начальной дозы этих препаратов не получено (отрицательная диуретическая проба), то их дальнейшее использование обычно безуспешно.

Простейшим способом внепочечного очищения является лечебная диарея по Альвалу (введение в желудок 250—300 мл 30% раствора сульфата магния). Этот метод наиболее оправ­дан в олигоанурической стадии острых отравлений хлориро­ванными углеводородами при явлениях общей гипергидратации организма и отека легких. В случаях выраженного токсического повреждения желудочно-кишечного тракта (при химических ожогах и кровотечениях) этот метод противопо­казан. Лучшие результаты и в более короткое время дают гемофильтрация и лимфорея.

При выраженном азотемическом эндотоксикозе основным методом лечения является гемодиализ с помощью аппарата «искусственная почка». Показанием обычно служит быстрое развитие азотемической интоксикации с суточным приро­стом мочевины крови более 0,35 ммоль/л, что сопровождается водно-электролитными нарушениями и нарастанием мета­болического ацидоза. Решающее значение в определении показаний к гемодиализу имеет ухудшение состояния боль­ного, нередко связанное с сопутствующим поражением дру­гих органов (токсическая дистрофия миокарда, токсическая гепатопатия, пневмония). В этих случаях гемодиализ необ­ходимо проводить в более ранние сроки, даже при относитель­но невысокой азотемии (0,71 —1,07 ммоль/л).

Гемодиализ до развития клинической картины уремии лег­че переносится больными и предотвращает ряд серьезных осложнений (азотемические кровотечения, токсический отек мозга, отек легких, острая сердечно-сосудистая недоста­точность и др.).

Гемодиализ позволяет в течение 3—6 ч удалить 30—90 г мочевины, нормализовать содержание калия и натрия в плазме, выровнять КОС, а при необходимости в режиме ультрафильтрации вывести из организма до 2 л жидкости.

При тяжелых отравлениях уксусной эссенцией, этиленгликолем, щавелевой кислотой, миоренальном синдроме восста­новление почечных функций нередко задерживается, каждый новый сеанс гемодиализа больной переносит все более тяже­ло в связи с нарастающей анемией, пневмонией и дистрофи­ей миокарда. В процессе гемодиализа часто возникают ослож­нения: психомоторное возбуждение, судороги, отек легких, коллапс.

Следует помнить, что при токсической нефропатии обусловливает тяжесть состояния больных не только и не столько азотемия, сколько нарушения водно-электролитного баланс.а и КОС, коррекция которого основана на различных методах внепочечного очищения. Рекомендуется использовать и перитонеальный диализ, гемодиафильтрацию, гемосорбцикю (табл. 9). Чем тяжелее эндотоксикоз, тем больше методов диализа, фильтрации и сорбции приходится сочетать. Комплексное лечение острой печеночно-почечной недостаточности (табл. 10) имеет очевидное преимущество благодаря способ­ности удалять из организма токсические пептиды и средне-молекулярные белковые комплексы, которые не проходят через искусственную мембрану диализатора. Аппарат «искусственная почка» обеспечивается специально высоко­проницаемыми полисульфоновыми мембранами.

Методы фильтрации и сорбции приобретают особое зна­чение при гепатаргии токсической природы, когда в крови накапливается не только аммиак, но и другие продукты бел­кового обмена, в первую очередь аминокислоты и их произ­водные — ароматические (фенолы, амино- и метилпроизводные) и серосодержащие (метионинсульфон, метионинсульфоксид). Эти соединения плохо диализируются из-за прочной связи с липопротеиновыми комплексами, быстро фиксируются тканями, особенно жировой, и поэтому недостаточно выво­дятся из организма даже при сохраненной функции почек.

##### Таблица 9

Использование методов искусственной детоксикации при токсической нефропатии химической этиологии *(по С. Г. Мусселиус, 1987)*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Стадия нефропатии | Суточный Диурез,  *мл* | Методы искусственной детоксикации | | | |
| Олигурия | 500-800 | ГДФ | ГДФ, ГД | ГД | - |
| Олигоанурия | 50—400 | ГДФ, ГС | ГДФ | ГД | ГД |
| Анурия | 0—40 | ГДФ, ГФ, ГС ПС, ЛС или ЛД | ГДФ, ГС | ГДФ | ГД |
| *Содержание мочевины в крови, ммоль/л* | | | | | |
|  |  | 40 | 32—40 | 24—31 | 24 |

Примечание. ГД — гемодиализ; ГФ — гемофильтрация; ГДФ — гемодиафильтрация; ГС— гемосорбция; ЛС — лимфосорбция; ЛД — лимфодиализ; ПС — плазмосорбция; ПД — плазмодиа-лиз.

Таблица 10

**Использование методов искусственной детоксикации при токсической гепатопатии и нефропатии химической этиологии** *(по С.Г.Мусселиус, 1987)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Стадия гепатопатии | Содержание билирубина в крови, мкмоль/л | Методы искусственной детоксикации | | | | | | | |
| I-II, | 85 | ГДФ | ГДФ | ГДФ | ГДФ | ГД | ГД | ГД | - |
| III | 85-170 | ГДФ, ГС, ПС | ГДФ,  ГС | ГДФ, ГС | ГДФ, ГС, ГД | ГДФ, ГС | ГД | ГД | - |
| III, кома | 170 | ГДФ ГФ, ПС  ГС, ПС, ЛД, ПД  Олиго  анурия | ГДФ ГС  ПС, ЛС, ЛД  Олигурия | ГДФ ГС, ПС  ЛС, ЛД  Олиго­анурия | ГС  ЛС, ЛД  Олигурия | ГДФ,  ГС  ПС, ЛС, ЛД  Олигоанурия | ГДФ,  ГС  ЛС, Олигоанурия | ГД,  ГС  ПС, Олигоанурия | ГС,  ГД  Олигоанурия |
|  |  | Концентрация мочевины в крови, ммоль/л | | | | | | | |
|  |  | 40 |  | 32-40 | | 24-40 | | 24 | |

Обозначения те же, что и в табл. 9.

Таблица 10

**Использование методов искусственной детоксикации при токсической гепатопатии и нефропатии химической этиологии *(по С. Г. Мусселиус, 1987)***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Стадия гепато­патии | Содержание билирубина в крови, мкмоль/л | | | Методы искусственной детоксикации | | | | | | | |
| I— II | 85 | | | ГДФ | ГДФ | ГДФ | ГДФ | ГД | ГД | ГД | \_ |
| III | 85—170 | | | ГДФ  ГС, ПС | ГДФ  ГС | ГДФ  ГС | ГДФ  ГС  ГД | ГДФ  ГС | ГД | ГД | — |
| III, кома | 170 | | | ГДФ  ГФ  ГС, ПС  ЛД, ПД  Олигоанурия | ГДФ  ГС, ПС  ЛС, ЛД  Олигурия | ГДФ  ГС, ПС  ЛС, ЛД  Олиго-  анурия | ГДФ  ГС  ЛС, ЛД  Олигурия | ГДФ  ГС, ПС  ЛС, ЛД  Олиго-  анурия | ГДФ  ГС  ЛС  Олигурия | ГД  ГС, ПС  ЛС  Олиго-  анурия | ГС  ГД  Олигурия |
|  |  | | |
|  |  | | |
| *Концентрация мочевины в крови, ммоль/л* | | | | | | | | | | | |
|  | |  | 40 | |  | 32—40 | | 24—31 | | 24 | |

Обозначения те же, что и в табл. 9.

Очищение крови, плазмы и лимфы с помощью фильтрации и сорбции оказалось достаточно эффективным для удаления из организма аммиака, билирубина и прочих продуктов азотистого обмена и представляет собой принципиально новую возможность для лечения гепатаргии.

Перитонеальный диализ используется и для лечения пе­ченочной недостаточности, хотя его эффективность гораздо ниже, чем фильтрации и сорбции (приблизительно 1:5).

Вместе с тем описано выздоровление больных, перенесших печеночную кому и леченных перитонеальным диализом как практически единственным способом интенсивной терапии.

Эффективность разных способов искусственной детоксикации в лечении гепатаргии зависит от идентификации ток­сических веществ, вызвавших печеночную недостаточность. Среди других методов имеет преимущество гемосорбция (плазмосорбция), эффективность которой зависит от выве­дения из крови разнообразных средне- и крупномолекуляр­ных токсических веществ.

В последние годы значительно возрос интерес к детоксикации путем дренирования грудного лимфатического протока, поскольку одной из основных функций лимфатической системы является удаление из интерстициальной ткани различных продуктов метаболизма, в том числе токсических.

На олигоанурической стадии заболевания на фоне выра­женной гипергидратации организма удается вывести за сутки от 800 до 2700 мл лимфы, что способствует нормализа­ции водно-электролитного баланса и уменьшению азотемической интоксикации.

Успех дренирования грудного лимфатического протока во многом зависит от интенсивности лимфоотделения и объема полученной лимфы, который должен составлять не менее 1,5 л/сут. Метод лимфосорбции или лимфофильтрации допу­скает возвращение очищенной лимфы в организм больного.

Показанием к применению лечебной лимфореи является тяжелая печеночно-почечная недостаточность токсической этиологии у больных с выраженной гипергидратацией при повышенном артериальном и центральном венозном давлении.

Таким образом, при печеночно-почечной недостаточности химической этиологии сформулированы следующие пока­зания к применению комплексной детоксикации [Мусселиус С.Г., 1986]. При отравлениях нефротоксическими веще­ствами (соединения ртути, этиленгликоль, лекарства и др.) на стадии олигоанурии при концентрации мочевины в плаз­ме крови более 40 ммоль/л показано комплексное примене­ние диализно-фильтрационной и сорбционной детоксика­ции: гемодиафильтрация с замещением в сосудистом русле 6—9 л жидкости, гемосорбция (или плазмосорбция). При меньшей концентрации мочевины в крови и сохраненном диурезе имеет значение гемодиализ.

При отравлениях гепатотоксическими веществами (хло­рированные углеводороды, бледная поганка и др.) показа­ния к детоксикации определяются тяжестью не только гепатопатии, но и нефропатии, а также содержанием в кро­ви отдельных метаболитов (мочевина, билирубин, средне-молекулярные соединения и др.). Рекомендуется комплекс­ная диализно-фильтрационная и сорбционная детоксикация крови (гемодиафильтрация, гемофильтрация, гемосорбция) и лимфы (лимфодиализ, лимфосорбция).

При коллапсе противопоказаны все методы экстракорпоральной детоксикации, при анемии, тромбоцитопении, лимфопении методы сорбции, при гипопротеинемии — лечебная лимфорея и плазмаферез, при кровотечениях — экстракорпоральные методы детоксикации без регионарной гепаринизации.

Указанные выше методы внепочечного и внепеченочного очищения не исключают друг друга. В детоксикационной программе предусматривают сочетанное использование не­скольких методов у одного больного при строгом учете показаний и противопоказаний.

**7.4.3. Патогенетическая фармакотерапия**

Поскольку многие факторы патогенеза острой токси­ческой гепатопатии и нефропатии оказываются общими, патогенетическая фармакотерапия этих заболеваний одина­кова. Основное внимание уделяется лечению экзотоксического шока, восстановлению микроциркуляции в паренхи­матозных органах с помощью интенсивной инфузионной терапии, лечение развивающегося ДВС-синдрома с по­мощью гепарина и др. Показано внутривенное введение протеолитических ферментов (трасилол, контрикал). Эти ферменты значительно снижают летальность животных в эксперименте и уменьшают явления нефро- и гепатонекроза вследствие блокады патологических сосудистых рефлексов в паренхиматозных органах через кининовую систему, а также в результате снижения активности микросомаль-ной оксидазы, что задерживает опасный метаболизм мно­гих нефро- и гепатотоксических веществ.

Важным компонентом патогенетического лечения на токсикогенной стадии отравлений является антидотная терапия.

При острых отравлениях нефротоксическими соединения­ми тяжелых металлов и мышьяка широко используется унитиол, образующий с этими веществами стойкие водо­растворимые комплексные соединения (циклические тиоарсениты и меркаптиды металлов), которые выводятся из организма с мочой.

При отравлениях мышьяковистым водородом наибольшей эффективностью обладает препарат мекаптид. Разовая доза этого препарата 400 мг (1 мл 40% раствора).

При отравлениях этиленгликолем применяют ингибито­ры алкогольдегидрогеназы — фермента печени, ответственного за метаболическое расщепление этого вещества до более токсичных его метаболитов: гликолевого альдегида, глиоксаля и щавелевой кислоты. С этой целью используется эти­ловый алкоголь (в дозе 1 мл/кг), биохимическое сродство которого к алкогольдегидрогеназе значительно выше, чем этиленгликоля или метилового спирта, а также препарат метилпиразол. Кроме того, вводят соли кальция с целью ком­пенсации потерь кальция при внутриклеточном образовании оксалатов и связывания гликолей в кровяном русле.

При отравлениях гепатотоксическими веществами (хло­рированные углеводороды, грибы и др.) до последнего вре­мени специфической терапии не было. Однако разработка теории повреждающего действия свободных радикалов, образующихся при метаболизме четыреххлористого углеро­да, позволила предложить в качестве средств патогенети­ческого лечения данной патологии ряд препаратов: а-токоферол (витамин Е), липокаин, холин, оротат калия, ЭДТА, препараты стелена и другие, которые обладают антиокисли­тельными свойствами и получили название биоантиоксидантов. Усматриваются различные стороны возможного тера­певтического эффекта антиоксидантов. Общепризнанными считаются ингибирование свободнорадикальных продуктов метаболизма хлорированных углеводородов и стабилиза­ция мембранных липопротеидов. Антиоксиданты способны нормализовать ряд обменных процессов путем блокирова­ния реакций переокисления биосубстратов организма (гликоген, липиды, холестерин, фосфолипиды, белки и др.). Однако тяжелые патоморфологические изменения в печени и почках при данной патологии делают наиболее заметным профилактический эффект этих препаратов в случаях их раннего применения на токсикогенной стадии заболева­ния.

Ряд других препаратов способны тормозить опасный ме­таболизм липидорастворимых хлорорганических веществ в организме (антабус, сульфонамиды, цитохром С, цистамин и цистеин). Цистамин и цистеин применяют для предотвра­щения гепатонекроза и жирового перерождения печени, вызываемого четыреххлористым углеродом.

При отравлениях бледной поганкой положительное дей­ствие оказывает липоевая кислота в суточной дозе 300 мг при внутривенном капельном введении с 5% раствором декстрана. Эффект этого препарата неспецифичен. Липое­вая кислота необходима для оксидации кетокислот и приме­няется в составе коферментной терапии печеночной недо­статочности любой Этиологии.

Другое направление терапии — ликвидация патогенети­ческих факторов развивающейся печеночно-почечной недо­статочности независимо от вида химического вещества с помощью гепатотропных и липотропных препаратов, глюко­зы и коферментов.

В качестве липотропных препаратов применяют витами­ны группы В (B1, b6, B12, b15), для восстановления запа­сов гликогена используют 5—10% раствор глюкозы до 1 г/(кг-сут) с 8—12 ЕД инсулина. Вводится комплекс пре­паратов, состоящий из кофермента А (200—240 мг/сут), кокарбоксилазы (150 мг), липоевой кислоты (100—200 мг) и никотинамида (200 мг), что предупреждает накопление продуктов обмена пировиноградной кислоты (ацетоин, 2,3-бутиленгликоль и др.), способствующих развитию пече­ночной энцефалопатии. Эссенциале применяют для стаби­лизации мембран гепатоцита.

Эффективность глюкокортикоидов при отравлении гепато- и нефротоксическими препаратами сомнительна. На токсикогенной стадии при явлениях экзотоксического шока использо­вание глюкокортикоидов не вызывает возражений, а на стадии развития печеночно-почечной недостаточности с ними связана очевидная опасность из-за резкого усиления катаболических нарушений.

Эффективность патогенетической терапии острых отрав­лений гепато- и нефротоксическими веществами значительно увеличивается при внутрипортальном введении лекарствен­ных препаратов, которое успешно применяется в клиниче­ской практике. Внутрипортальные (трансумбиликальные) инфузии создают более высокую концентрацию лекарст­венных препаратов в печени, чем введение обычными мето­дами.

Попадая в организм через воротную вену, лекарственные вещества минуют физиологические фильтры (легкие, ки­шечник и др.), которые они преодолевают при парентераль­ном введении или приеме внутрь. Катетеризацию пупочной вены производят внебрюшинным доступом по методу Г. Е. Островерхова и А. Д. Никольского. Полиэтиленовый катетер соединяют с системой для вливания лекарствен­ных препаратов: полиглюкина, 5—10% растворов глюкозы с инсулином, витаминов группы В, кокарбоксилазы, гидро­карбоната натрия и др. Продолжительность лечения 3— 9 сут, состояние больного улучшается быстрее, чем при вве­дении тех же препаратов обычным способом.

**7.4.4. Другие виды терапии**

Для предупреждения кишечной аутоинтоксикации полно­стью исключается поступление белковых продуктов с пищей, показаны регулярные промывания желудка, промывания кишечника с помощью высоких гипертонических клизм, применение антибиотиков (неомицин, канамицин) для по­давления кишечной аммиакообразующей микрофлоры. Нео­мицин, мало растворимый и плохо всасывающийся при приеме внутрь, применяется в дозе до 6—8 г/сут.

Гемостатическая терапия (витамин К, глюконат кальция и др.) направлена на профилактику и лечение желу­дочно-кишечных кровотечений, при которых, кроме анемии, наблюдается нарастание гипераммониемии вследствие рас­пада белков в кишечнике.

С целью коррекции водно-электролитного равновесия используются специально подобранные для приема внутрь сорбенты (энтеродез).

При тяжелой токсической гепато- и нефропатии необхо­димо купирование психоневрологических расстройств. С этой целью используют антигистаминные препараты (пипольфен) и нейролептанальгетики (галоперидол, дроперидол), которые, кроме седативного, оказывают адренолитическое действие, улучшают кровообращение в паренхима­тозных органах и уменьшают жировую дистрофию.

При проведении терапии важны коррекция КОС и умень­шение гипоксии паренхиматозных органов. Разрабатываются новые пути интенсивной оксигенотерапии, в первую очередь лечение в барокамере под повышенным давлением кисло­рода и оксигенирование печени введением кислорода через катетеризованную пупочную вену. По экспериментальным данным, при этом в организме начинает вырабатываться антиокислитель (антиоксидант), предохраняющий мемб­раны клеток от повреждения.

В клинической практике успешно применяется артерио-умбиликальное шунтирование (между a. radialis и v. umbili-calis) для временной (в течение 1—2 ч) «артериализации» поступающей в печень портальной крови. Однако на ранней токсикогенной стадии острых отравлений некоторыми гепа-тотропными ядами, вызывающими переокисление липидов, повышенная оксигенация печени может оказаться опасной из-за возможного усиления токсического поврежде­ния мембран.

Современная комплексная терапия позволяет значи­тельно снизить летальность при острых отравлениях, вызы­вающих печеночно-почечную недостаточность, но значи­тельно меняет патоморфологическую картину экзогенных интоксикаций. Возможны ослабление или полное отсутст­вие привычных специфических проявлений патологии, воз­никновение новых признаков, обусловленных лечебными мероприятиями и развитием тяжелых осложнений (патоморфоз по Н. К. Пермякову).

Таким образом, борьба с острыми поражениями печени и почек экзотоксической этиологии наиболее успешна при раннем использовании комплексной интенсивной терапии. Квалифицированное применение интенсивной терапии воз­можно только в специализированном стационаре по лече­нию отравлений.

*Глава 8*

**МЕТОДЫ ДЕТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ**

**8.1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ**

Под детоксикацией понимают прекращение воздействия токсических веществ и их удаление из организма. Методы детоксикации по принципу действия подразделяются на методы усиления естественных процессов очищения организ­ма, методы искусственной детоксикации и методы антидот-ной (фармакологической) детоксикации.

Усилить естественные процессы очищения организма можно путем стимуляции присущих человеку механизмов детоксикации. Многие из них давно применяются в клини­ческой практике (очищение кишечника, форсирование диуре­за), другие только начинают приобретать известность (регуляция ферментной активности).

Методы искусственной детоксикации (разведение и заме­щение, диализ и фильтрация, сорбция и др.) дополняют естественное очищение организма от яда, а в случае повреж­дения и снижения работы выделительных органов замещают их детоксикационные функции.

Большинство методов искусственной детоксикации орга­низма основано на разведении, диализе и сорбции.

Разведение — это разбавление или замещение биологи­ческой жидкости, содержащей токсические вещества, дру­гой подобной ей биологической жидкостью или искусствен­ной средой с целью снижения концентрации и выведения токсических веществ из организма. Кровопускание известно как средство снижения концентрации токсических веществ в организме с последующим возмещением потерянного объе­ма донорской кровью (операция замещения крови). Гемодилюция позволяет с помощью увеличения объема циркули­рующей крови снизить концентрацию экзогенных и эндоген­ных токсических веществ.

Используют выведение из организма лимфы (лечебная лимфорея) с последующим вливанием электролитных и белковых растворов для возмещения их неизбежных потерь, лимфостимуляцию и перфузию лимфатической системы с целью детоксикации организма.

**Методы детоксикации организма**

Методы усиления естественных процессов очищения организма

Очищение желудочно-кишечного тракта:

рвотные средства (апоморфин, ипекакуана), промывание же­лудка (простое, зондовое), промывание кишечника (зондовый лаваж, клизма), слабительные средства (солевые, масляные, растительные), электростимуляция кишечника

Форсированный диурез:

водноэлектролитная нагрузка (пероральная, парентераль­ная), осмотический диурез (мочевина, маннитол, тоисамин), салуретический диурез (лазикс)

Регуляция ферментной активности

Лечебная гипервентиляция легких

Лечебная гипер- и гипотермия

Гипербарическая оксигенация

Методы антидотной (фармакологической) детоксикации

Химические противоядия (токсикотропные)

Биохимические противоядия (токсикокинетические)

Фармакологические антагонисты (симптоматические)

Антитоксическая иммунотерапия

Методы искусственной детоксикации

Разведение и замещение крови (лимфы):

инфузионные средства, плазмозамещающие препараты, за­мещение крови, цлазмаферез, лечебная лимфорея, лимфо-стимуляция, перфузия лимфатической системы

Диализ и фильтрация крови (лимфы):

экстр акорпор ал ьные методы — гемо(плазмо, лимфо)диализ, ультрафильтрация, гемофильтрация, гемодиафильтрация; интракорпоральные методы — перитонеальный диализ, кишеч­ный диализ, клеточный диализ

Сорбция:

экстракорпоральные методы — гемо(плазмо, лимфо) сорбция, аппликационная сорбция

интракорпоральные методы — энтеросорбция

Физиогемотерапия:

ультрафиолетовое облучение, лазерное облучение, рентгеновское облучение, электромагнитное воздействие, электро­химическое воздействие

Диализ — удаление низкомолекулярных веществ, осно­ванное на способности полупроницаемых мембран пропус­кать иизкомолекулярные вещества и ионы, соответствующие по размеру их порам (до 500 мкм) и задерживать коллоид­ные частицы и макромолекулы. Жидкость, которую подвер­гают диализу, отделяют от чистого растворителя (диализирующего раствора) мембраной, через которую небольшие молекулы и ионы диффундируют по законам общей диффу­зии в растворитель и при достаточно частой его смене почти целиком удаляются из диализируемой жидкости. Явление диализа впервые изучено Т. Graham в 1862 г.

В качестве полупроницаемых мембран используют есте­ственные серозные оболочки и искусственные синтетиче­ские пленки (целлофан, купрофан и др.).

Все диализаторы построены по одному принципу: два раствора (диализируемый и диализирующий) разделены полупроницаемой мембраной. С целью извлечения низко­молекулярных веществ из биологических жидкостей J. J. Abel в 1913 г. впервые применил диализ через тру­бочки из коллодия, создав прототип «искусственной почки». Клинический вариант такого аппарата, пригодный для лечения больных, предложил A. Kolff в 1943 г. Современные диализаторы снабжены высокопроницаемой полисульфоновой мембраной, их можно использовать для ультрафильтра­ции и гемофильтрации. Ультрафильтрация позволяет одно­временно с диализом осуществлять выведение из организма излишней жидкости, что достигается увеличением гидроста­тического давления на мембрану, например путем уменьше­ния диаметра кровоотводящей системы «искусственной почки». При гемофильтрации диализирующий раствор не используется, поэтому происходит фильтрация жидкой части крови через полупроницаемую мембрану диализатора. В этом случае осуществляется конвективный транспорт через эту мембрану среднемолекулярных токсических ве­ществ. Во избежание нарушений водно-солевого обмена одновременно можно вводить внутривенно плазмозаменяющие препараты и электролиты в соответствии с лаборатор­ными данными для возмещения потери жидкой части крови (гемодиафильтрация). Ультрафильтрация нашла широкое применение для лечения эндогенной интоксикации при острой печеночно-почечной недостаточности. Гемодиафильт­рация, совмещающая возможности диализа и фильтрации, применяется для лечения тяжелых отравлений фосфор-органическими инсекцидами, хлорированными углеводоро­дами и другими ядами с малой и средней молекулярной массой.

Сорбция — поглощение молекул газов, паров или раст­воров поверхностью твердого тела или жидкости. Тело, на поверхности которого происходит сорбция, называют ад­сорбентом (сорбентом), адсорбируемые вещества — адсорбтивом (адсорбатом). Адсорбцию веществ из растворов дре­весным углем открыл русский химик Т.Е. Ловиц в 1785 г.

В основном используют физическую адсорбцию, при ко­торой молекулы адсорбата сохраняют свою структуру. При химической адсорбции образуется новое химическое соеди­нение.

Адсорбция происходит под воздействием разнообразных сил: ван-дер-ваальсовых, водородных, ионных, хелатных. Тип образованной связи и ее энергия определяют константу диссоциации всего комплекса. Поверхность адсорбентов до­стигает 1000 см2/г. Сорбируемость веществ определяется поляризуемостью и геометрическими характеристиками молекул.

Основной процесс адсорбции в плазме крови определяет­ся силами Ван-дер-Ваальса, которые лишены специфично­сти. Наибольшими сорбционными свойствами обладают белки, имеющие наибольшую суммарную поверхность разде­ла фаз (8200 мкм2 в 1 мкм3 крови).

Мы разработали способ управляемой гемосорбции: для ускорения сорбции вещества и детоксикации на сорбент подают электрический потенциал в пределах (+0,1) —(—0,6) тВ относительно хлорсеребряного электрода сравне­ния. Например, за одно и то же время гемосорбции при потенциале сорбента — 0,6 mB (Ag/AgCl) концентрация ди­хлорэтана в крови снижается в 2,3 раза быстрее, чем при обычном способе. Необходимый потенциал для ускорения сорбции веществ можно получить путем электрохимической обработки сорбента перед операцией [Лужников Е.А. и др., 1980].

Различают биологические, растительные и искусственные сорбенты. Почти исключительная монополия в процессах биологической сорбции принадлежит альбумину. Среди ра­стительных сорбентов наиболее популярен древесный уголь, впервые использованный в 1914 г. в противогазе по предло­жению акад. Н. Д. Зелинского. В последние годы для тех­нических и биологических целей создано много синтетиче­ских сорбентов. В медицинской-практике наиболее широко используются растительные сорбенты серии СКТ-6а, ИГИ и др., а также синтетические — СУГС, СКН и др. В отличие от диализа и фильтрации, при гемосорбции возможно выве­дение из организма средне- и крупномолекулярных токси­ческих веществ.

Особое место занимают средства антидотной (фармако­логической) детоксикации, позволяющие непосредственно воздействовать на токсическое вещество или его рецептор и ликвидировать ряд его токсических эффектов. Однако эффективных антидотов, немного и они применяются прибли­зительно в 5% всех случаев острых отравлений.

Большинство указанных выше методов детоксикации применяют для лечения острых отравлений и эндотоксикозов, но показания к их использованию и эффективность мо­гут быть различными в зависимости от свойств ядов, вызы­вавших токсикоз, и его клинических проявлений.

Эффективность искусственной детоксикации оценивается на основании изменений клинической симптоматики, сни­жения концентрации ядов в крови, а также по данным их клиренса, определяющим количество миллилитров крови, полностью очищенных за 1 мин. Объективным показанием к искусственной детоксикации при острых отравлениях оста­ется критический (или смертельный) уровень ядов в крови (табл. 11).

Таблица 11

###### **Показания к искусственной детоксикации по содержанию**

**некоторых ядов в крови (в мкг/мл)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Токсическое  Вещество | Пороговый  Уровень | Критический  Уровень | Смертельный уровень,  Более |
| Карбофос | 0,01—0,17 | 0,2—1,5 | 1,55 |
| Хлорофос | 0,02—0,8 | 0,9—9,0 | 12,0 |
| Метафос | 0,05—0,29 | 0,33—1,1 | 1,2 |
| Фенобарбитал | 21, «—49,0 | 50,0—102,0 | 102,0 |
| Дихлорэтан | Следы | 0,14—0,86 | 1,0 |

На соматогенной стадии отравлений при отсутствии яда в крови показанием для использования этих методов, кроме определенных клинических данных, служат лабораторные тесты эндотоксикоза — показатели токсичности, имеющие общие (парамецийное время, концентрация средних моле­кул, лейкоцитарная реакция и др.) и специфические приз­наки (концентрация в крови дофамина, билирубина, креати-нина и др.).

**8.2. МЕТОДЫ УСИЛЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА**

8.2.1. **Очищение желудочно-кишечного тракта**

Рвоту при острых отравлениях можно рассматривать как защитную реакцию организма, направленную на выведе­ние токсического вещества. Эта естественная детоксикация организма может быть искусственно усилена рвотными сред­ствами, а также промыванием желудка через зонд. Однако существуют ситуации, представляющие известные огра­ничения в способах экстренного очищения желудка.

При отравлениях прижигающими жидкостями самопро­извольная или искусственно вызванная рвота нежелатель­на, поскольку повторное прохождение кислоты или щелочи по пищеводу может усилить ожог. Другая опасность заклю­чается в увеличении вероятности аспирации прижигающей жидкости и тяжелого ожога дыхательных путей. В состоя­нии комы возможность аспирации желудочного содержимо­го при рвоте также значительно увеличивается.

Этих осложнений можно избежать при зондовом промыва­нии желудка. При коматозных состояниях желудок следует промывать после интубации трахеи, что полностью преду­преждает аспирацию рвотных масс. Значительно преувели­чена опасность введения зонда для промывания желудка при отравлениях прижигающими жидкостями. Опыт про­ведения этой процедуры в Московском центре по лечению отравлений показал ее безопасность. Этот метод на догоспитальном этапе позволяет уменьшить распространенность химического ожога и снизить летальность. Однако приме­нение раствора гидрокарбоната натрия при отравлениях ки­слотами недопустимо, так как вызывает острое расширение желудка образующимся углекислым газом, усиление крово­течения и боли.

Промывание желудка неэффективно при большом проме­жутке времени с момента принятия яда. На аутопсии даже спустя 2—3 сут после отравления в кишечнике находили значительное количество яда. Нами установлено присутствие токсического вещества в содержимом желудка больных при отравлении барбитуратами, амитриптилином, фосфорорганическими инсектицидами через 12 ч и более (до 30 ч) после их приема внутрь, при отравлении дихлорэтаном — до 9 ч, уксусной кислотой — до 12 ч. Это требует промывать желу­док при перорэльных отравлениях в течение первых суток, потому что в большинстве случаев при коматозном состоя­нии больных время приема яда внутрь остается неизвест­ным. При тяжелых отравлениях наркотическими ядами и фосфорорганическими инсектицидами рекомендуется пов­торно промывать желудок через каждые 4—6 ч, так как возможно повторное поступление ядовитого вещества в же­лудок из кишечника в результате обратной перистальтики и заброса в желудок желчи, содержащей ряд неметаболи-зированных веществ (морфин, ноксирон, лепонекс и др.).

Промывание желудка особенно важно на догоспитальном этапе, оно приводит к снижению концентрации токсических веществ в крови.

В результате этой процедуры обычно улучшается клини­ческое состояние больных, и лишь в небольшом количестве наблюдений (3,4%) мы отметили ухудшение клинического статуса. Значение этого метода очень велико, особенно при лечении острых пероральных отравлений высокотоксичны­ми соединениями типа хлорированных углеводородов или фосфорорганических соединений. При тяжелых отравлениях этими препаратами противопоказаний к экстренному зондовому промыванию желудка практически не существует. Про­мывание следует повторять через каждые 3—4 ч до полного очищения желудка от ядов, что можно установить с по­мощью последовательного лабораторно-химического анализа промывных вод. Во избежание осложнений в случаях от­равления снотворными при невозможности интубации тра­хеи промывание желудка следует отложить до стационара. При неквалифицированном промывании желудка возможно развитие ряда осложнений, особенно у больных в коматоз­ном состоянии со сниженными рефлексами и мышечным то­нусом пищевода и желудка. Наиболее опасны аспирация промывной жидкости, разрывы слизистой оболочки глотки, пищевода, желудка, травма языка, осложненные кровоте­чением и аспирацией крови. Лучшим способом профилакти­ки этих осложнений, отмеченных преимущественно у боль­ных, которым промывание желудка проводилось на догоспи­тальном этапе линейными бригадами скорой помощи, явля­ется технически правильное выполнение процедуры. До введения зонда необходимо провести туалет полости рта, при повышенном глоточном рефлексе полезно введение атропина, а у больных в бессознательном состоянии необ­ходима предварительная интубация трахеи трубкой с раздувной манжетой. Недопустимо насильственное введение зонда сопротивляющемуся больному, возбужденному от действия яда или окружающей обстановки. Зонд должен быть смазан вазелиновым маслом и размерами соответ­ствовать физическим данным больного. Во время выполне­ния всей процедуры средним медицинским персоналом не­обходимо участие врача или постоянный контроль с его сто­роны; врач ответствен за безопасность процедуры.

После промывания желудка рекомендуется ввести внутрь различные адсорбирующие и слабительные средства чтобы уменьшить всасывание и ускорить пассаж токсического вещества по желудочно-кишечному тракту. Эффектив­ность слабительных (сульфаты натрия, магния) часто вы­зывает сомнения, так как они действуют недостаточно быст­ро (через 5—6 ч), чтобы помешать всасыванию значитель­ной части яда. Кроме того, при отравлениях наркотическими препаратами в связи со значительным снижением моторики кишечника слабительные не дают желаемого результата более благоприятно действует в качестве слабительного вазелиновое масло (100-150 мл), которое не всасывается в кишечнике и активно связывает жирорастворимые токси­ческие вещества, например дихлорэтан.

Таким образом, использование слабительных не имеет самостоятельного значения для ускоренной детоксикации организма.

Наряду со слабительными средствами в клинической практике используются и другие способы повышения пери­стальтики кишечника, в частности очистительные клизмы фармакологическая и электрическая стимуляция. Детоксикационное действие очистительной клизмы также ограничено временем, необходимым для пассажа токсического вещест­ва из тонкого в толстый кишечник, поэтому клизма в пер­вые часы после отравления обычно успеха не приносит. Рекомендуется фармакологическая стимуляция кишечника с помощью внутривенного введения 10—15 мл 4% раствора хлорида калия (на 40% растворе глюкозы) и 2 мл (10 ЕД) питуитрина внутримышечно (противопоказано при беремен­ности) . Наиболее выраженный эффект дает прямая электри­ческая стимуляция кишечника с помощью специального аппарата.

Однако все средства, стимулирующие моторно-эвакуаторную функцию кишечника, часто оказываются малоэффек­тивными из-за токсической блокады его нейромышечного аппарата при тяжелых отравлениях наркотическими сред­ствами, фосфорорганическими инсектицидами и некоторыми другими ядами.

Наиболее надежным способом очищения кишечника от токсических веществ является его промывание с помощью прямого зондирования и введения специальных растворов (кишечный лаваж). Кишечный лаваж непосредственно очищает тонкий кишечник, особенно при позднем промывании желудка (через 2—3 ч после отравления), когда депо­нируется значительное количество яда, продолжающего поступать в кровь.

Для выполнения кишечного лаважа больному через нос вводят в желудок двухканальный силиконовый зонд (длиной около 2 м) со вставленным в него металлическим мандреном. Затем под контролем гастроскопа зонд проводят даль­ше, на 30—60 см дистальнее связки Трейтца, после чего мандрен извлекают. Через отверстие перфузионного канала, расположенного у дистального конца зонда, вводят спе­циальный солевой раствор, идентичный химусу по ионному составу (табл. 12).

##### Таблица 12

Солевые навески для кишечного лаважа

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование солей | Вес в граммах | |
| 10 л раствора | 30 л раствора |
| 1. Фосфат натрия однозамещенный (NaH2PO4) | 25,0 | 75,0 |
| Хлорид натрия (NaCl) | 34,3 | 102,9 |
| Ацетат натрия (NaCOOH); | 28,78 | 86,34 |
| Хлорид калия (КС1) | 15,4 | 46,2 |
| 2. Фосфат натрия однозамещенный (NaH2PО) | 22,0 | 66,0 |
| Хлорид натрия (NaCl) | 43,7 | 131,1 |
| Ацетат натрия (NaCOOH) | 28,5 | 85,5 |
| Хлорид калия (КС1) | 3,3 | 9,9 |

После растворения одной из этих навесок в 2/3 объема воды необходимо долить 25% раствора сульфата магния 50 мл (соответственно 150 мл) и 10% раствора хлорида кальция 150 мл (соответственно 450 мл), затем долить воды до нужного объема. Анионовый и катионовый состав раство­ров одинаков.

Раствор, подогретый до 40°С, вводят со скоростью около 100 мл/мин. Через 10—20 мин по аспирационному каналу начинают оттекать промывные воды, а с ними и кишечное содержимое. Иногда используют электроотсос. Через 0,5— 1,5 ч по дренажу, введенному в прямую кишку, обычно появляется жидкий стул, одновременно отмечается усиление диуреза. В промывных водах, оттекающих по аспирацион­ному каналу зонда и по дренажу из прямой кишки, обнару­живается токсическое вещество. Для полного очищения ки­шечника, о чем можно судить по отсутствию яда в послед­них порциях промывных вед, требуется введение солевого раствора в количестве 500 мл/кг (всего 25—30 л). Однако уже после перфузии первых 10—15 л улучшается клиническое состояние больных в связи со снижением концентра­ции яда в крови. Детоксикация значительно ускоряется при одновременном очищении крови гемосорбцией или гемодиализом.

Кишечный лаваж не создает дополнительной нагрузки на сердечно-сосудистую систему, поэтому может с успехом ис­пользоваться при экзотоксическом шоке или у пожилых больных с неустойчивой гемодинамикой.

В качестве осложнений возможно развитие гипергидрата­ции при бесконтрольном введении жидкости и травме зондом слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной киш­ки. Таким образом, кишечный лаваж является наиболее эф­фективным способом очищения кишечника при острых пероральных отравлениях и в сочетании с методами очищения крови дает наиболее быструю и стойкую детоксикацию.

**8.2.2. Метод форсированного диуреза**

Форсированный диурез как метод детоксикации основан на применении осмотических диуретиков или салуретиков. Это наиболее распространенный метод консервативного ле­чения отравлений. Токсические вещества выводятся преиму­щественно почками.

В 1948 г. датский врач Ohlsson предложил лечить острые отравления снотворными веществами введением большого количества изотонических растворов внутривенно одновре­менно с ртутными диуретиками. Отмечались увеличение ди­уреза до 5 л/сут и уменьшение длительности коматозного состояния больных. Этот метод применяется в клинической практике с конца 50-х годов. Ощелачивание крови также увеличивает выделение барбитуратов из организма. Не­большой сдвиг рН артериальной крови в щелочную сторону повышает содержание барбитуратов в плазме и несколько уменьшает их концентрацию в тканях. Эти явления обуслов­лены ионизацией молекул барбитуратов, что уменьшало их проникновение через клеточные мембраны по закону неион­ной диффузии. В клинической практике ощелачивание мочи создается путем внутривенного введения растворов бикарбо­ната или лактата натрия либо трисамина.

Эффективность водной нагрузки и ощелачивания мочи при тяжелых отравлениях значительно снижается ввиду недостаточной скорости диуреза, вызванной повышенной секрецией антидиуретического гормона, гиповолемией и гипотонией. Требуется дополнительное введение диуретиков, более активных и безопасных, чем ртутные, чтобы умень­шить реабсорбцию, т.е. способствовать более быстрому прохождению фильтрата через нефрон и тем самым повы­сить диурез и элиминацию токсических веществ из орга­низма. Этим целям лучше всего отвечают осмотические диуретики (мочевина, маннитол, трисамин). Истинный осмотический диуретик должен распределяться только во внеклеточном секторе, не подвергаться метаболическим превращениям, полностью фильтроваться через базальную мембрану клубочка, не реабсорбироваться в канальцевом аппарате почки.

Маннитол — наилучший, широко применяемый истинный осмотический диуретик. Препарат распространяется только во внеклеточной среде, не подвергается метаболизму, не реабсорбируется канальцами почек. Объем распределения маннитола в организме составляет около 14—16 л. Рас­творы маннитола не раздражают интиму вен, при попада­нии под кожу не вызывают некрозов, вводятся внутривенно в виде 15—20% раствора в дозе 1—1,5 г/кг. Суточная доза не более 180 г.

Трисамин (3-гидроксиметил-аминометан) полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым к истинным диуретикам, является и активным буферным средством, повышающим внутри- и внеклеточный рН и ощелачивающим мочу. Однако при попадании под кожу препарат вызывает некроз, а его передозировка чревата гипоглике­мией и угнетением дыхательного центра. Трисамин вводят внутривенно в виде 3,66% раствора из расчета 1,5 г/(кг-сут).

Мочевина — условный осмотический диуретик, распре­деляется в организме путем свободной диффузии. Мочеви­на не подвергается метаболизму, не токсична, но высоко­концентрированные растворы повреждают интиму вен и могут быть источником флебитов. Длительно хранившиеся растворы мочевины вызывают гемолиз. Применяется 30% раствор мочевины в дозе 1 —1,5 г/кг. При нарушении функции почек введение мочевины может резко повысить содержа­ние азота в организме, и в этих случаях она не приме­няется.

Эксперименты на животных показали, что максималь­ная скорость активного переноса мочевины через мембраны соответствует максимальной скорости реакции фермент — субстрат. Это физиологическая основа для применения мо­чевины в качестве осмотического диуретика. При скорости перехода мочевины в клубочковый ультрафильтрат, превы­шающий максимальную скорость реабсорбции, весь избы­ток мочевины выделяется с мочой. Клинический опыт при­менения мочевины показал, что во время осмотического диуреза ее клиренс близок к клиренсу креатинина, а иногда превышает его, достигая в некоторых случаях 300 мл/мин.

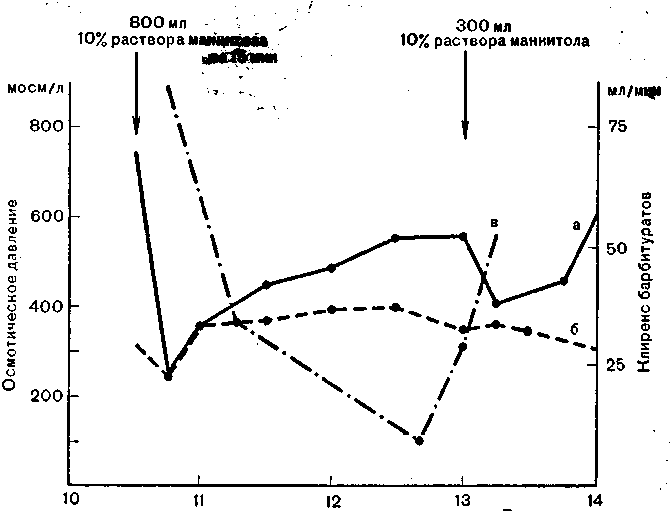
По схеме Лассена мочевину вводят внутривенно в виде 15% раствора: в первые 3—4 ч после начала лечения по 200 мл/ч (30 г), а в следующие 4 ч — по 100 мл/ч (15 г мочевины). Скорость диуреза при этом достигает 500 мл/ч. С увеличением диуреза вводят раствор электролитов в количестве, соответствующем объему мочи, выделенной в течение предшествовавшего часа. Состав раствора электролитов: хлорид калия — 12 ммоль/л, лактат натрия — 40 ммоль/л, глюкоза —11 ммоль/л. У больного в коматозном состоянии при отравлениях снотворными или наркотически­ми средствами обычно предполагается отрицательный вод­ный баланс, развившийся до поступления в стационар, и поэ­тому дополнительно в вену вводят до 2 л изотонического раствора гидрокарбоната натрия, чтобы покрыть дефицит жидкости и вызвать ощелачивание мочи. Указанную терапию в сочетании с симптоматическим лечением проводят до вос­становления сознания больного. Строгая регламентация количества и времени введения растворов мочевины и элек­тролитов необходима для того, чтобы полностью доверить его среднему медицинскому персоналу.

В последующие годы в качестве осмотического диуретика стали более широко использовать маннитол. Английский врач Linton предложил следующую методику осмотического диуреза: в течение первых 2 ч после поступления больным с отравлением барбитуратами внутривенно вводят до 1000 мл 0,87% раствора хлорида натрия и 500 мл 5% раствора декстрана, затем 40 мг лазикса. При адекват­ном диурезе в течение следующих 8 ч больным вливают 500 мл 5% декстрана + 50 мэкв бикарбоната натрия, потом еще 500 мл 5% раствора хлорида натрия со ско­ростью 500 мл/ч и по 500 мл 20% раствора маннитола через каждые 12 ч. Длительность подобной терапии может составлять до 3 сут.

При использовании трисамина почечный клиренс барби­туратов составил от 7 до 10 мл/мин. При многократном применении этого препарата следует учитывать сочетание его ощелачивающего и осмотического эффектов, которые не поддаются регуляции независимо друг от друга.

Диуретическое действие лазикса, относящегося к группе салуретиков и применяемого в дозе 100—150 мг, сравнимо с действием осмотических диуретиков, но при его повтор­ном введении возможны более значительные потери элект­ролитов, особенно калия.

Форсированный диурез является достаточно универсаль­ным способом ускоренного удаления из организма различ­ных токсических веществ, в том числе барбитуратов, морфи­на, фосфорорганических инсектицидов, хинина и пахикарпина, дихлорэтана, тяжелых металлов и других препаратов, выделяемых из организма с мочой. Однако эффективность диуретической терапии значительно снижается из-за прочной связи многих химических веществ, попавших в организм, с белками и липидами крови, например при отравлениях ноксироном, фенотиазинами, либриумом, лепонексом и др. Любая методика форсированного диуреза предусматри­вает предварительную водную нагрузку, введение диуретина и заместительную инфузию растворов электролитов.



**13.** Применение форсированного диуреза при лечении острых отрав­лений барбитуратами.

а — осмотическое давление мочи; б — осмотическое давление плазмы; в — клиренс барбитуратов.

Мы рекомендуем следующую методику форсированного диуреза. Развивающуюся при тяжелых отравлениях гиповолемию компенсируют внутривенным введением плазмозаменяющих растворов (полиглкжин, гемодез и 5% раствор глюкозы в объеме 1 —1,5 л). Одновременно рекомендуется определить концентрацию токсического вещества в крови и моче, гематокрит и ввести постоянный катетер в мочевой пузырь с целью измерения почасового диуреза. Мочевину или маннитол (15—20% раствор) вводят внутривенно струйно в количестве 1 —1,5 г/кг в течение 10—15 мин, затем вводят раствор электролитов со скоростью, равной скорости диуреза. Высокий диуретический эффект (500— 800 мл/ч) сохраняется в течение 3—4 ч, затем осмотичес­кое равновесие восстанавливается, и при необходимости весь цикл повторяется снова (рис. 13). Используя обычную дозу диуретиков, мы достигаем большей скорости диуреза (до 20—30 мл/мин) из-за более интенсивного введения жидкости в период наивысшей концентрации диуретиков в крови. Сочетанное применение осмотических диуретиков с салуретиками (лазикс) позволяет дополнительно увеличить диуретический эффект в 1,5 раза.

Высокая скорость и большой объем форсированного диуреза, достигающего 10—20 л/сут, таят в себе потен­циальную опасность быстрого «вымывания» из организма электролитов плазмы.

Концентрации ионов калия и натрия в моче очень сильно колеблются в зависимости от индивидуальных особенностей больного. Как только скорость диуреза превысит 5 мл/мин, концентрации калия и натрия в моче практически перестают зависеть от скорости диуреза и их значения располагаются параллельно оси диуреза с умеренными отклонениями. Кли­ренс этих электролитов линейно зависит от скорости диуреза и может достигнуть очень больших значений: для натрия — 30 мл/мин (норма 0,5—1 мл/мин), а для калия — 80 мл/мин (норма 7—8 мл/мин) при нормальной концентрации элект­ролитов в плазме. Высокая скорость выведения электролитов при осмотическом диурезе становится особенно наглядной, если подсчитать общие потери калия и натрия за время лечения. При концентрации калия 5,4 ммоль/л, а нат­рия 34,5 ммоль/л (средние значения) с 20 л мочи организм потеряет 40 г натрия и 8 г калия, что почти в 10 раз превыша­ет нормальное суточное выведение натрия и в 2,5 раза — калия. Следовательно, вводимый раствор электролитов должен содержать основные электролиты в концентрации несколько более высокой, чем их концентрация в моче, с учетом того, что часть водной нагрузки создается плазмозаменяющими растворами. Оптимальный вариант такого раствора: хлорид калия — 13,5 ммоль/л и хлорид натрия — 120 ммоль/л с последующим контролем и дополнительной коррекцией при необходимости. Концентрации кальция в моче широко варьируют и никак не зависят от скорости диуреза, но средние значения близки к нормальной концент­рации в плазме: 4,5—5,7 ммоль/л. Это означает, что на каждые 10 л выведенной мочи требуется введение всего 10 мл 10% раствора хлорида кальция — этого будет доста­точно для компенсации.

Корреляции между скоростью диуреза и концентрацией ионов магния в моче не обнаружено. Потеря этого электро­лита в основном не превосходит 20 ммоль/л при диурезе более 2 мл/мин. Специальной компенсации не требуется и введение солей магния должно быть связано с другими клиническими целями.

Форсированный диурез иногда называют «промыванием крови», и связанная с ним водно-электролитная нагрузка предъявляет повышенные требования к сердечно-сосудистой системе, лимфатической системе и почкам. Строгий учет введенной и выделенной жидкости, определение гематокрита и центрального венозного давления позволяют легко контролировать водный баланс организма в процессе лече­ния, несмотря на высокую скорость диуреза. Осложнения форсированного диуреза (гипергидратация, гипокалиемия, гипохлоремия) связаны только с техническими погрешно­стями. Во избежание тромбофлебита в месте введения растворов рекомендуется использование подключичной ве­ны. При длительном применении осмотических диуретиков (более 3 сут) возможно развитие осмотического нефроза и острой почечной недостаточности. Длительность форсированного диуреза обычно ограничивают этими сроками, а осмотические диуретики комбинируют с салуретиками.

Форсированный диурез противопоказан при интоксика­циях, осложненных острой сердечно-сосудистой недостаточ­ностью (стойкий коллапс, нарушение кровообращения II — III стадии), а также при нарушениях функции почек (олигурия, азотемия, повышение содержания креатинина крови более 2,5 мг%), что связано с низким объемом фильтрации. У больных старше 50 лет эффективность форсированного диуреза по той же причине заметно снижена.

**8.2.3. Лечебная гипервентиляция**

Для усиления естественных процессов детоксикации организма применяют лечебную гипервентиляцию с по­мощью ингаляции карбогена или подключения больного к аппарату ИВЛ, позволяющему повысить минутный объем дыхания в 1,5—2 раза. Этот метод считается особенно эффективным при острых отравлениях токсическими ве­ществами, которые в значительной степени удаляются из организма через легкие.

В клинических условиях доказана эффективность гипер­вентиляции при острых отравлениях сероуглеродом, до 70% которого выделяется через легкие, хлорированными угле­водородами, угарным газом. Однако длительная гипервен­тиляция невозможна в связи с развитием нарушений газо­вого состава крови и КОС. Под контролем указанных па­раметров проводится прерывистая гипервентиляция (по 15— 20 мин) повторно через 1—2 ч в течение всей токсикогенной стадии отравления.

**8.2.4. Регуляция ферментной активности**

Биотрансформация токсических веществ является одним из важнейших путей естественной детоксикации организма. Возможна стимуляция повышения, т.е. индукция, актив­ности ферментов главным образом в микросомах печени, ответственных за метаболизм токсических соединений, или снижения, т.е. ингибиция этих ферментов, влекущая за собой замедление указанного метаболизма. В клинической практике используют индукторы или ингибиторы ферментов, влияющие на биотрансформацию ксенобиотиков, с целью снижения их токсического действия.

Индукторы могут применяться при отравлении вещест­вами, ближайшие метаболиты которых значительно менее токсичны, чем нативное вещество.

Ингибиторы можно использовать при отравлении такими соединениями, биотрансформация которых протекает по типу летального синтеза, т*.*е. с образованием более ток­сичных метаболитов.

В настоящее время известно более 200 веществ, способ­ных влиять на активность микросомальных ферментов пе­чени (Р-450) [Лакин К. М., 1981].

Наиболее изученные индукторы — барбитураты, в част­ности фенобарбитал или бензонал и специальный венгер­ский препарат зиксорин. Под влиянием этих препаратов в митохондриях печени повышаются уровень и активность цитохрома бета-450 и В5, что обусловлено стимуляцией их синтеза. Лечебное действие проявляется не сразу, а спустя 1,5—2 сут, что ограничивает применение препаратов толь­ко теми видами острых отравлений, токсикогенная стадия которых развивается медленно и превышает указанные сроки.

Индукторы ферментной активности показаны при отрав­лениях (передозировка) стероидными гормонами, анти­коагулянтами кумаринового ряда, контрацептивными сред­ствами стероидной структуры, аналгетиками типа антипи­рина, сульфаниламидными, противоопухолевыми препарата­ми (цитостатики), витамином D, а также некоторыми инсек­тицидами (особенно при подостром отравлении) из группы карбаминовой кислоты (диоксикарб, пиримор, севин, фурадан) и фосфорорганическими соединениями (актеллик, ва-лексон, хлорофос). Положительное действие фенобарбитала в случаях острого и подострого отравления хлорофосом, вероятно, обусловлено тем, что скорость биотрансформации (летального синтеза) хлорофоса в более токсичный ДДВФ равна или меньше скорости разрушения образовавшегося метаболита [Кокшарева Н.В., 1980].

Известно лечебное действие индукторов при острой почечной недостаточности в соматогенной стадии различ­ных отравлений, что связано с индуцированием ферментов, катализирующих метаболизм билирубина.

Дозы применяемых в клинике индукторов ферментатив­ной активности составляют для зиксорина 50—100 мг/кг 4 раза в день, для бензонала — 20 мг/кг 3 раза в день, для фенобарбитала — 5 мг/кг 4 раза в день внутрь. Не­достатком фенобарбитала является снотворный эффект.

В качестве ингибиторов ферментной активности предло­жены многие лекарственные препараты, в частности ниаламид (ингибитор моноаминоксидазы), левомицетин, тетурам и др. Однако их клиническая эффективность при отравле­нии веществами, претерпевающими в организме летальный синтез, не вполне доказана, так как ингибиторное действие развивается на 3—4-е сутки, когда токсикогенная стадия большинства отравлений уже на исходе. Есть рекоменда­ции о применении больших доз левомицетина (2—10 г/сут внутрь) при отравлении дихлорэтаном [Бонитенко Ю.Ю. и др., 1985] и ядовитыми грибами (например, «бледной поганкой»), которые требуют дополнительного клиниче­ского изучения.

**8.2.5. Лечебная гипер- и гипотермия**

Согревание тела или его частей с лечебной целью при­менялось еще в глубокой древности, но научное обосно­вание этого метода при острых токсикозах еще далеко от завершения. Повышение температуры тела как защит­ная реакция организма против чужеродных антигенов нашло патофизиологическое обоснование в качестве пиротерапии различных заболеваний. С точки зрения токсикологии, в патогенезе гипертермического синдрома привлекает внима­ние выраженное повышение обмена между кровью и межкле­точной и внутриклеточной средой. При полном распреде­лении токсических веществ в организме затрудняется их выведение из тканей, где некоторые из них имеют возмож­ность депонироваться. В этих случаях в целях усиления детоксикации возможно использование пиротерапии одно­временно с форсированным диурезом и ощелачиванием крови.

Этот метод в сочетании с гемосорбцией уже начали при­менять для лечения эндотоксикозов при тяжелом абсти­нентном синдроме и шизофрении. В качестве пирогенного средства вводят пирогенал или используют известную ги­пертермическую реакцию на гемосорбент. Место пиротера­пии при острых экзогенных отравлениях еще не опре­делено.

Искусственное охлаждение тела с целью снижения ин­тенсивности метаболических процессов и повышения устой­чивости к гипоксии находит более широкое применение как метод симптоматической терапии острых отравлений при токсическом отеке мозга, вызванном наркотическими ядами. С точки зрения возможностей детоксикации орга­низма искусственная гипотермия изучена мало, хотя есть определенные перспективы использования ее антигипоксических свойств при тяжелом экзотоксическом шоке, а также в целях замедления летального синтеза при отравлениях метиловым спиртом, этиленгликолем, хлорированными угле­водородами.

8.2.6. **Гипербарическая оксигенация**

Метод гибербарической оксигенации (ГБО) нашел ши­рокое применение для лечения острых экзогенных отравле­ний, поскольку при этой патологии встречаются все основ­ные типы и формы гипоксии, а острая дыхательная недо­статочность во многих случаях становится причиной кри­тических состояний (см. главу 6). ГБО считается эффек­тивным методом симптоматической терапии при различных отравлениях с явлениями общей или локальной гипок­сии (снотворные и другие психотропные лекарственные препараты, гепато- и нефротоксические вещества и др.).

Возможности ГБО как метода детоксикации, направлен­ного на ускорение метаболизма и выведение токсических веществ, исследованы значительно меньше.

При определении показаний к ГБО первостепенное зна­чение имеет стадия отравления. На токсикогенной стадии, когда токсическое вещество циркулирует в крови, ГБО может усилить естественные процессы детоксикации, но только тогда, когда детоксикация происходит по типу окис­ления при непосредственном участии кислорода без образо­вания более токсичных метаболитов (окись углерода, метгемоглобинообразующие вещества). Напротив, ГБО противо­показана на токсикогенной стадии отравлений ядами, би­отрансформация которых протекает по типу окисления с летальным синтезом, что приводит к образованию более токсичных метаболитов (например, карбофос, этиленгликоль и др.).

Таково общее правило, основанное на теории биотранс­формации токсических веществ в организме. Это правило имеет ряд исключений, при которых гипоксия более опасна, чем действие токсичных метаболитов.

Методика ГБО должна быть достаточно унифицирована, чтобы оценить ее эффективность в комплексном лечении и избежать осложнений [Аксельрод А. Ю., 1986].

Мы использовали одноместную кислородную барокамеру ОКА-МТ, рассчитанную на 1 ати, и одноместную барока­меру БЛ-3 (конструкции ВНИИИМТ) на 3 ати. Практически можно пользоваться любой установкой, предназначенной для медицинских целей.

Перед началом сеанса рекомендуется сделать рентгено­графию грудной клетки, определить КОС, записать исходные ЭЭГ и ЭКГ; запись повторяют после сеанса. Поскольку состояние больных с отравлениями обычно тяжелое, компрес­сию и декомпрессию в барокамере проводят медленно (по 15—20 мин), изменяя давление со скоростью 0,1 ати/мин; продолжительность пребывания больного под лечебным дав­лением (1—2,5 ати) —40—50 мин.

Мы использовали такую методику более чем у 180 боль­ных и никаких осложнений, связанных с эксплуатацией гипербарических устройств, не отмечалось. Клиническая эф­фективность ГБО как метода детоксикации наиболее ярко проявляется при раннем его применении для стимуляции биотрансформации карбоксигемоглобина при отравлении угарным газом, мет- и сульфгемоглобина — при отравлении нитритами, нитратами и их производными. Одновременно увеличивается насыщение кислородом плазмы крови и стиму­лируется его тканевой метаболизм, что носит характер па­тогенетической терапии.

Относительным противопоказанием к ГБО при этих отрав­лениях является крайняя тяжесть состояния больных, свя­занная с декомпенсированной формой экзотоксического шока, требующего реанимационных мероприятий для коррекции основных показателей гемодинамики.

Результаты применения ГБО при отдельных видах острых отравлений представлены в разделе частной токсикологии.

8.3. **ИСКУССТВЕННАЯ ДЕТОКСИКАЦИЯ ОРГАНИЗМА**

**8.3.1. Методы разведения крови (инфузионная терапия)**

Разведение крови (гемодилюция) для снижения концент­рации в ней токсических веществ давно применяется в прак­тической медицине. Этой цели служат водная нагрузка (обильное питье) и парентеральное введение водно-электро­литных и плазмозаменяющих растворов. Последние особенно ценны при острых отравлениях, поскольку позволяют одно­временно с гемодилюцией восстановить объем циркулирющей крови и обеспечить эффективную стимуляцию диуреза.

Среди плазмозаменяющих препаратов наиболее выражен­ными детоксикационными свойствами обладают растворы сухой плазмы или альбумина, а также полимера глюкозы декстрана, который может иметь различную степень полиме­ризации и соответственно различную молекулярную массу. Растворы декстрана с относительной молекулярной массой около 60 000 (полиглюкин) используются в качестве гемодинамических средств, а с меньшей молекулярной массой — 30000—40000 (реополиглюкин) — как детоксикационное средство. Оно способствует восстановлению кровотока в ка­пиллярах, уменьшает агрегацию форменных элементов крови, усиливает перемещение жидкостей из тканей в кровеносное русло и, выделяясь через почки, увеличивает диурез. Возмож­ности непосредственной ковалентной связи декстранов с моле­кулами токсических веществ количественно не определены, тем не менее их заметный вклад в общий детоксикационный эффект не вызывает сомнений. Кроме реополиглюкина, к препаратам этой группы относятся гемодез — водно-солевой раствор, содержащий 6% низкомолекулярного поливинилпирролидона (относительная молекулярная масса около 12 500) и ионы натрия, калия, кальция, магния и хлора, .полидез — 3% раствор поливинилового низкомолекулярного спирта (от­носительная молекулярная масса около 10000) на изотони­ческом (0,9%) растворе хлорида натрия, желатиноль — коллоидный 8% раствор пищевого желатина на изотони­ческом растворе хлорида натрия, содержащий ряд амино­кислот (глицин, метионин, цистеин и др.), с относительной молекулярной массой 20 000. Следует помнить, что из-за содержания аминокислот препарат противопоказан при ток­сической нефропатии.

Количество вводимых препаратов зависит от тяжести от­равления и непосредственных целей лечения. Обычно для детоксикации вводят внутривенно капельно 400—1000 мл/сут, при явлениях экзотоксического шока — до 2000 мл/сут. Дли­тельное применение препаратов декстрана (более 3 сут под­ряд) опасно из-за возможности развития осмотического не­фроза.

Оценка эффективности инфузионной терапии как метода искусственной детоксикации затруднена, так как она редко применяется самостоятельно. Обычно она служит основой для форсированного диуреза, диализа или сорбции, поэтому непосредственным критерием ее лечебного действия является улучшение гемодинамических показателей (артериальное давление, ударный и минутный объем крови, центральное венозное давление) и КОС.

**8.3.2. Операция замещения крови**

Операция замещения крови при острых отравлениях стала широко применяться с 40-х годов по инициативе проф. О. С. Глозмана (Алма-Ата) и явилась первым методом активной искусственной детоксикации в клинической прак­тике. Для полного замещения крови реципиента необходимо 10—15 л крови донора, т.е. количество, в 2—3 раза превы­шающее объем циркулирующей крови, так как часть перели­той крови постоянно удаляется из организма при одновре­менном кровопускании. Трудности в получении большого ко­личества крови и опасность иммунного конфликта заставляют использовать в клинической практике всего 1500—2500 мл крови. При распределении токсического вещества во внекле­точном секторе организма (14 л) замещение крови в таком объеме сможет удалить не более 10—15% яда, а при его распределении во всем водном секторе (42 л) — не более 5-7% яда.

Для операции замещения крови используется одногруппная, резус-совместимая донорская или трупная (фибринолизная) кровь различных сроков хранения в установленных инструкцией пределах. Применение трупной крови обосновано многолетним опытом НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Операция замещения крови проводилась у больных с тяжелыми отравлениями токсическими веществами более 30 наименований одномоментно непрерывно-струйным мето­дом с использованием вено-венозных или вено-артериальных путей посредством катетеризации сосудов. Перед операцией проводится гемодилюция с применением 5% раствора глюко­зы (300 мл) и плазмозаменяющих растворов (полиглюкин или гемодез 400 мл) для снижения гематокрита до 30—35%, С целью выведения крови у пострадавшего производят секцию большой поверхностной вены бедра, в которую центрипетально на 20—30 см вводят сосудистый катетер. Донорскую кровь переливают под небольшим давлением из аппарата Боброва через катетер в одну из кубитальных вен. Необходимо соблюдать строгое соответствие количества вводимой и выводимой крови. Скорость замещения обычно 200 не превышает 40—50 мл/мин, а максимально возможная скорость составляет 100—150 мл/мин. Для предупреждения тромбирования катетеров вводят 5000 ЕД гепарина. При использовании донорской крови, содержащей нитрат натрия, внутримышечно вводят 10% раствор глюконата кальция по 10 мл на каждый литр крови.

Эффективность операции замещения крови оценивается по клиническим» данным и на основании результатов хими­ко-токсикологических исследований, проводимых в динамике. Можно считать, что клиренс токсических веществ при замещении крови эквивалентен скорости обмена крови, но длительность операции и, следовательно, общее количество выделенного яда строго ограничены объемом реально заме­щенной крови.

Замещение крови дает хороший клинический эффект у всех больных с отравлением мет- и сульфметгемоглобинобразующими ядами, он зависит от уменьшения метгемоглобинемии и связанной с этим гемической гипоксии. Уже в процессе операции уменьшаются цианоз, одышка и тахикардия, а также восстановливается сознание.

Улучшение клинического состояния больного происходит в результате снижения содержания мегтемоглобина крови на 66—100% исходного и снижения концентрации ток­сического вещества. У больных с отравлениями неоргани­ческими нитритами и сульфаниламидами дальнейшее тече­ние заболевания обычно благоприятное.

Наиболее тяжелое состояние у больных с пероральными отравлениями анилином, нитробензолом и их дериватами. На острой стадии отравления развиваются тяжелая гипоксия на фоне высокой концентрации метгемоглобина (40—80% общего содержания гемоглобина), сопутствующий гемолиз; рецидивы метгемоглобинемии наблюдаются на 2—7-й день болезни. В связи с возможным рецидивом метгемоглобинемии возникает необходимость в проведении повторных операций замещения крови.

Своевременное замещение крови позволяет ликвидировать у этих больных тяжелую симптоматику острой фазы интокси­кации, связанную с гемической гипоксией. Однако это не страхует от развития в дальнейшем тяжелых изменений крови, печени, почек, необходимо одновременное проведение искусственной детоксикации другими методами (лучше пери-тонеальный диализ).

При отравлении угарным газом в связи с сравнительно невысоким содержанием карбоксигемоглобина в крови боль­ных к моменту госпитализации, а также быстрой спонтан­ной диссоциацией карбоксигемоглобина операция замеще­ния крови считается нецелесообразной.

У больных с отравлением уксусной эссенцией при сохра­ненном диурезе замещение крови не имеет преимуществ перед форсированным диурезом, позволяющим в течение 3—10 ч полностью освободить организм от гемоглобиновых шлаков.

Операция замещения крови при ингаляционном отрав­лении мышьяковистым водородом дает хороший результат. Нарастающий массивный гемолиз при этих отравлениях и быстро возникающая олигоанурия как первый признак нарушения функции почек препятствуют проведению форсированного диуреза, что делает замещение крови до­ступным способом освобождения организма от продуктов гемолиза и недиализируемого мышьяк-гемоглобинового комп­лекса.

При отравлении дихлорэтаном замещение крови может быть эффективным в первые 3—4 ч с момента отравления. Клиническое состояние улучшается на фоне снижения концентрации дихлорэтана в крови на 1/2—2/3 исходной. Лучшие результаты, однако, были получены при комбиниро­ванном применении гемодиализа и перитонеального диализа. При отравлениях снотворными препаратами замещение крови сопровождается лишь незначительным и временным снижением их концентрации в крови и не приносит клини­ческого успеха, что можно объяснить продолжающейся в процессе операции и после нее резорбцией этих препаратов. Более эффективны в указанных случаях методы детоксикации, которые можно проводить на протяжении всего периода всасывания токсического вещества из желудочно-кишечного тракта (перитонеальный диализ, гемодиализ, форсированный диурез).

Операция замещения крови у больных с отравлением фосфорорганическими инсектицидами с целью общей детоксикации в первые сутки с момента отравления не дает заметного эффекта, что, вероятно, связано с тем, что холинэстераза вводимой крови быстро инактивируется под воздействием циркулирующего токсического вещества. При данной патологии замещение крови применяется в позднем периоде интоксикации с целью введения в организм боль­ного недостающих холинэстераз. После замещения крови уровень холинэстераз возрастает в цельной крови в среднем на 24,4%, а в эритроцитах — на 52,5% исходного. Повыше­ние холинэстераз сопровождается улучшением клинического состояния больных и постепенной (в течение 3—36 ч) норма­лизацией ЭКГ.

Из осложнений операции замещения крови отмечают временную гипотонию, посттрансфузионные реакции и уме­ренную анемию в послеоперационном периоде. Осложнения в процессе замещения крови во многом определяются кли­ническим состоянием больных к моменту операции. Боль­шинство больных, у которых до операции не было выра­женных гемодинамических расстройств, переносят ее удов­летворительно. При технически правильно проведенной операции артериальное давление остается стабильным или меняется незначительно, в пределах нормы. Технические погрешности операции (диспропорции объемов вводимой и выводимой крови) приводят к временным колебаниям артериального давления в пределах 15—20 мм рт. ст. и легко корригируются. Тяжелые гемодинамические нару­шения (коллапс, отек легких) отмечаются во время заме­щения крови на фоне экзотоксического шока.

Посттрансфузнонные реакции (озноб, уртикарная сыпь, гипертермическая реакция) чаще наблюдаются при перели­вании крови больших сроков хранения (более 10 дней), использование которой с целью замещения противопоказано.

Одной из вероятных причин развития анемия после операции замещения крови является синдром гомологи­ческой крови, который носит иммунобиологический характер (реакция отторжения) и связан с массивной трансфузией крови от различных доноров.

Существуют абсолютные показания к операции замеще­ния крови, когда она становится патогенетическим лече­нием и имеет преимущества перед другими методами, и относительные показания, которые могут быть продиктованы конкретными условиями при невозможности использования более эффективных методов искусственной детоксикации (гемодиализ, перитонеальный диализ и др.).

Абсолютным показанием к замещению крови являются отравления веществами с непосредственным токсическим воздействием на кровь, вызывающими тяжелую метгемоглобинемию (более 50—60% общего гемоглобина), нараста­ющий массивный гемолиз (при концентрации свободного гемоглобина более 10 г/л) и снижение холинэстеразной активности крови до 10—15%. Существенным преимущест­вом замещения крови является его сравнительная простота, оно не требует специальной аппаратуры и может применять­ся в любом стационаре. Противопоказаниями к операции замещения крови являются выраженные гемодинамические нарушения (коллапс, отек легких), а также осложненные пороки сердца, тромбофлебиты глубоких вен конечностей.

**8.3.3. Детоксикационный плазмаферез**

Обменный плазмаферез рассчитан на удаление токси­ческих веществ, находящихся в плазме крови, и предполагает извлечение плазмы крови больного и ее замещение соответствующими растворами (растворы сухой плазмы, альбумина, полиглюкин, гемодез и др.) или возвращение в организм больного после очищения различными методами (диализ, фильтрация, сорбция). Последнее в настоящее время считается предпочтительным, поскольку позволяет из­бежать значительной потери белков, ферментов, витаминов и других биологически важных ингредиентов плазмы, не­избежной при обменном плазмаферезе. В любом случае первым этапом плазмафереза остается отделение плазмы с помощью центрифуги, вторым — возвращение форменных элементов крови в организм больного, третьим — перелива­ние больному плазмозаменяющих растворов или очищенной плазмы. При использовании специальных аппаратов для плазмафереза (например «Celltrifuge» фирмы «Amicon» США) второй и третий этапы можно совместить, а плазма больного перед переливанием перфузируется через диали­затор аппарата «искусственная почка» или колонку-детоксикатор с сорбентом.

Детоксикационный эффект плазмафереза зависит от объема очищаемой плазмы, который должен составлять не менее 1 —1,5 объемов циркулирующей плазмы больного. Кроме того, определенное значение имеет достаточно высо­кая скорость детоксикации, во многом определяющая кли­ренс токсических веществ.

Следовательно, обменный плазмаферез, проводимый руч­ным способом с помощью центрифуги и плазмозаменяющих средств, не может конкурировать по эффективности с современными методиками плазмасорбции или плазмадиализа. В этом отношении данный метод даже уступает операции замещения крови, поскольку многие токсические вещества (мышьяк, нейролептики и др.) могут сорбиро­ваться на поверхности эритроцитов и возвращаться в орга­низм.

К достоинствам обменного плазмафереза следует отнести его широкую доступность и гораздо меньшую опасность иммунного конфликта, чем при операции замещения крови, а также отсутствие вредного влияния на гемодинамические показатели.

Показанием к обменному плазмаферезу служат явления эндотоксикоза при острой печеночно-почечной недостаточ­ности токсической этиологии, развивающиеся обычно на со­матогенной стадии острых отравлений гепато- и нефротоксическими веществами, при отсутствии возможностей для проведения других, более эффективных методов искусствен­ной детоксикации. На токсикогенной стадии острых отравле­ний эффективность обменного плазмафереза по экспери­ментальным и клиническим данным [Челмакина В.П., 1985] приблизительно соответствует операции замещения крови и намного уступает другим способам искусственной детоксикации.

**8.3.4. Детоксикационная лимфорея**

Из организма можно вывести значительное количество лимфы с последующим возмещением потери внеклеточной жидкости (детоксикационная лимфорея). Эксперименталь­ными исследованиями показано, что концентрация токсиче­ских веществ в лимфе и плазме крови приблизительно одинакова [Левин Ю.М., 1986]. Лимфу удаляют с помощью катетеризации грудного лимфатического протока на шее (лимфодренаж). Потерю лимфы, достигающую в некоторых случаях 3—5 л/сут, возмещают внутривенным введением соответствующего количества плазмозаменяющих растворов. Однако результаты применения этого метода при отравле­ниях снотворными препаратами не имели никаких преиму­ществ перед другими способами ускоренной детоксикации организма (форсированный диурез, гемодиализ и др.), поскольку со сравнительно небольшим количеством полу­ченной за сутки лимфы (1000—2700 мл) удалялось не более 5—7% токсических веществ, растворенных в общем объеме жидкости (42 л), что приблизительно соответствует скорости естествейной детоксикации организма при этой патологии.

Более интенсивного оттока лимфы обычно добиться не удается из-за неустойчивости гемодинамических показате­лей, низкого центрального венозного давления и сердечно­сосудистой недостаточности. Кроме того, замещение более 1 л лимфы отрицательно сказывается на биохимическом составе крови вследствие неизбежных потерь растворен­ных в лимфе биологически важных веществ приблизительно в той же мере, как и при обменном плазмаферезе. Обрат­ное введение в организм лимфы, очищенной от токсических веществ с помощью диализа аппаратом «искусственная почка» или методом лимфосорбции, предотвращает потерю белков, липидов, электролитов, лимфоцитов и др.

Таким образом, клиническая эффективность метода детоксикационной лимфореи ограничивается небольшим объе­мом лимфы, выводимой из организма. Этот метод не имеет самостоятельного значения для экстренной детоксикации на токсикогенной стадии экзогенных отравлений, но может быть использован в сочетании с другими методами на со­матогенной стадии, особенно при возможности обеспечения лимфодйализа или лимфосорбции для лечения печеночно-почечной недостаточности и других эндотоксикозов.

При этой патологии с целью увеличения лимфообразо­вания и лимфооттока при медленном выделении лимфы (менее 0,3 мл/мин) рекомендуется внутривенное капельное введение изотонического раствора хлорида натрия (500 мл), 5% раствора глюкозы (500 мл), гемодеза или полиглюкина (400 мл), 10% раствора маннитола (450 мл), 0,5 мл 1% раствора лобелина или 0,15% раствора унитиола, а также 3 ЕД питуитрина с последующим внутривенным введением 10% раствора хлорида натрия. Последнее необходимо при резком снижении перистальтики кишечника. Оптимальным детоксицирующим влиянием обладает лимфорея в объеме 2000—3000 мл/сут.

Активация дренирующей функции лимфатической систе­мы увеличивает выведение токсических веществ из тканей, что помогает компенсировать вызванные отравлением метаболические нарушения [Левин Ю.М., 1986; Панченков Л.Г. и др., 1986]. Указанное выше детоксикационное действие водно-электролитной нагрузки как фактора, стиму­лирующего лимфообразование и отток, проявляется незави­симо от искусственно создаваемого лимфодренажа, но его эффективность будет значительно меньше. Кроме того, при существующем сбросе лимфы в кровеносную систему не­контролируемая водно-электролитная нагрузка может ока­зать отрицательное влияние при сниженной фильтрации в почках и вызвать опасную гипергидратацию тканей, особенно легочной.

Во избежание этих осложнений предложена изолирован­ная перфузия лимфатической системы с помощью введения в периферические лимфатические сосуды (обычно на стопе) 200—400 мл белковых препаратов (раствор альбумина или гемодез) с маннитолом (100 мл 10% раствора) в течение суток со скоростью не более 0,3 мл/мин, что приводит к увеличению оттока лимфы через дренаж в 1,5—2 раза [Стащук В.Ф., 1986]. При тяжелых токсикозах в первые сутки лимфореи токсичность лимфы слишком велика и она не может быть достаточно очищена для реинфузии, кото­рую рекомендуется проводить позже, со 2—3-го дня дре­нирования грудного лимфатического протока.

**8.3.5. Операция раннего гемодиализа**

Гемодиализ, проводимый на ранней токсикогенной стадии острых отравлений с целью выведения из организма токси­ческих веществ, вызвавших эти отравления, назван ранним.

Эффективность раннего гемодиализа обусловлена прежде всего способностью токсического вещества к свободному прохождению из крови через поры полупроницаемой мемб­раны диализатора в диализирующую жидкость. Для этого токсическое вещество должно иметь достаточную, «диализабельность».

Ранний гемодиализ применяется при тяжелых отравле­ниях барбитуратами, соединениями тяжелых металлов и мышьяка, дихлорэтаном, метиловым спиртом, этиленгликолем, фосфорорганическими инсектицидами, хинином и рядом других веществ, имеющих меньшее практическое значение.

При этом наблюдается значительное снижение концентра­ции токсических веществ в крови, превосходящее таковое при консервативной терапии, и улучшение клинического сос­тояния больных, чем удается предотвратить развитие тяже­лых осложнений со стороны жизненно важных систем и органов, наиболее часто приводящих к смерти на соматоген­ной стадии отравлений.

Эффективность раннего гемодиализа при лечении острых отравлений обычно определяют по степени и скорости снижения концентрации токсического вещества в крови, количеству токсического вещества в диализирующем раст­воре. Клиренс рассчитывают по формуле,

К=(С6У)/(ТСк)

где К — клиренс (мл/мин); Сб — концентрация яда в диа­лизирующем растворе (мг/л); V — объем диализирующей жидкости (мл); Т — время гемодиализа (мин); Ск — кон­центрация токсического вещества в крови (мг/л).

Для аппаратов без бака, где диализирующий раствор сливается, пользуются другой формулой:

К=(Свх—Свых)хS/Свх

где Свх — концентрация яда в крови на входе в диализатор (мг/л); Свых — концентрация яда в крови на выходе из диализатора (мг/л); S — скорость слива диализирующего раствора (мл/мин).

Эти показатели обусловлены не только свойствами диализируемых токсических веществ, но и конструктивными особенностями различных моделей аппарата «искусственная почка». Так, при использовании отечественных аппаратов АИП-553 и АИП-140 клиренс барбитуратов составляет от 15 мл/мин для нембутала до 35 мл/мин для веронала, клиренс дихлорэтана — около 40 мл/мин, метилового спир­та — около 150 мл/мин. В современных диализаторах последнего поколения («Hemoflow» и др.) клиренс на 1/3 выше.

Эффективность раннего гемодиализа во многом опре­деляется возможностью его использования в качестве экстренного мероприятия. Желательно иметь в операционной постоянно готовый к работе аппарат «искусственная поч­ка». Подключение аппарата у больных с острыми отрав­лениями производится способом артерия — вена с помощью вшитого артериовенозного шунта в нижней трети пред­плечья.

Противопоказанием к раннему гемодиализу с помощью указанных выше аппаратов «искусственная почка» является стойкое артериальное давление ниже 80—90 мдо рт. ст.

В клинической практике ранний гемодиализ получил наибольшее широкое применение при отравлениях барбиту­ратами: за 1 ч гемодиализа из организма выделяется столько же барбитуратов, сколько самостоятельно выделяет­ся с мочой за 25—30 ч.

В течение гемодиализа существует определенная зави­симость между клиническими данными и динамикой концент­рации токсических веществ,..в крови, проявляющаяся тремя вариантами:

1. Положительная клиническая динамика в течение гемодиализа, которая сопровождается выраженным снижением концентрации токсических веществ в крови. В таких слу­чаях клиническое улучшение безусловно связано с очище­нием организма от ядов (табл. 13). Необходимым условием высокого очищения является применение гемодиализа в тече­ние первых 2—3 ч с момента отравления, когда еще не закончено распределение всей дозы принятого яда по рецеп­торам токсичности.

Таблица 13

Эффективность гемодиализа при отравлении барбитура­тами *(больная К., 31 г)*

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ГД I | | ГД II | | ГД III | |
| Показатель | До | После | До | После | До | после |
| Концентрация токсического вещества в крови, мкг/мл | 93 | 73 | . 74 | 56 | 68 | 46 |
| Клиренс, мл/мин | 32 | | 35 | | 30 | |
| Количество токсического вещества, мг | 4650 | | 3901 | | 3400 | |
| Количество выведенного вещества, мг | 1015 (22%) | | 900 (21%) | | 1100 (33%) | |
| Диурез, мл | 3000 | | 5200 | | 4100 | |
| Количество барбитуратов, выведенных с мочой, мг | 360 | | 380 | | 610 | |

2. Положительная клиническая динамика, которая не сопровождается параллельным снижением концентрации ядов в крови. У некоторых больных через 1—5 ч после окончания гемодиализа наблюдается некоторое ухудшение клинического состояния и параллельно отмечается неболь­шое повышение концентрации ядов в крови. Это, очевидно, связано с продолжающимся всасыванием ядов из желудоч­но-кишечного тракта или уравниванием их концентрации в крови и в других тканях организма. В этих случаях по­казано повторное проведение гемодиализа до полного вы­ведения ядов из организма или значительного улучшения состояния больного. Подобная ситуация создается при более позднем применении гемодиализа — через 4—6 ч после отравления.

3. Заметное снижение концентрации ядов в крови, кото­рое не сопровождается выраженной положительной кли­нической динамикой. Это объясняется глубоким пораже­нием ЦНС в результате предшествующего гемодиализу длительного коматозного состояния (например, при отравлениях барбитуратами и другими наркотическими вещества­ми), с развитием отека мозга. Такие осложнения возни­кают при использовании гемодиализа спустя 20 ч и более после отравления.

Применение гемодиализа в первые сутки после отравле­ния приводит к выздоровлению 70% больных, а в более поздние сроки — только 25%. При отравлениях фенотиазинами и бенздиазепинами (либриум) гемодиализ оказался малоэффективным вследствие крайне- низкой диализируе-мости препаратов. Повышение клиренса этих веществ воз­можно только в случае использования гемофильтрации или гемодиафильтрации.

При раннем гемодиализе у больных с отравлениями со­единениями тяжелых металлов и мышьяка непосредствен­но перед операцией и в течение ее нужно вводить до 200 мл 5% раствора унитиола внутривенно, что способствует более быстрому выведению указанных соединений из ор­ганизма в комплексе с хорошо диализируемым унитиолом.

При отравлении дихлорэтаном имеется постоянная опас­ность острой сердечно-сосудистой недостаточности. Вслед­ствие этого аппарат «искусственная почка» можно под­ключать только методом артериовенозного шунтирования, а во время операции следует обеспечить постоянное внут­ривенное введение плазмозаменяющих растворов для под­держания положительного центрального венозного давле­ния. Операция гемодиализа при этом отравлении эффек­тивна в первые 6 ч после отравления, когда количество яда значительно и создает в крови высокую концентрацию. Учитывая особую тяжесть отравлений дихлорэтаном, па­раллельно с гемодиализом необходимо использовать и другие методы ускоренного выведения дихлорэтана из организма (форсированный диурез, перитонеальный диализ и др.) и комплекс симптоматической терапии.

Применение раннего гемодиализа при отравлении метиловым спиртом и этиленгликолем связано с надеждой на профилактику тяжелых осложнений, свойственных этой патологии — атрофии зрительного нерва и кортикального некронефроза. Токсичность этих соединений, как известно, обусловлена их опасным метаболизмом в организме (ле­тальный синтез). Следовательно, если метаболиты, напри­мер, в 30 раз токсичнее нативного вещества, то ускорен­ное удаление из крови только одной его условной части предотвратит действие не менее 30 условных частей мета­болитов.

Метиловый спирт и этиленгликоль обладают высокой диализабельностью и гемодиализ в первые часы после отравления указанными препаратами предотвращает тя­желые осложнения. Однако в связи с трудностями ранней диагностики отравлений этими веществами, которые часто принимают внутрь в качестве суррогатов алкоголя, принято считать оправданным ранний гемодиализ даже при по­дозрении на такое отравление.

Получены убедительные данные об эффективности ран­него гемодиализа в первые 4—6 ч острого отравления фосфорорганическими инсектицидами. Например, клиренс карбофоса составляет около 35 мл/мин, хлорофоса — 48 мл/мин, метафоса — 30 мл/мин. Гемодиализ оказывает значительное лечебное действие и при более позднем приме­нении — 2—3-й сутки при низкой активности холинэстераз. Это связано с возможностью выведения из организма мета­болитов фосфорорганических инсектицидов, которые не удается обнаружить в крови путем газохроматографического анализа.

Кроме перечисленных видов острых отравлений, опера­ция раннего гемодиализа применялась в клинической прак­тике и рекомендуется при отравлениях другими токсическими веществами и лекарственными средствами: изониазидом, салицилатами, сульфаниламидами, соединениями лития, магния и др. Список диализируемых химических препаратов продолжает расширяться по мере накопления эксперимен­тальных и клинических данных по использованию раннего гемодиализа при острых отравлениях, усовершенствования конструкции аппаратов для диализа.

**8.3.6. Перитонеальный диализ**

Среди многих методов внепочечного очищения организ­ма перитонеальный диализ считается наиболее простым и общедоступным. Еще в 1924 г. Гантер доказал возмож­ность удаления из крови токсических веществ при промы­вании брюшной полости. Вскоре этот метод был применен в клинике. Однако опасность развития перитонита, отме­ченная многими исследователями, долго препятствовала широкому распространению метода. Лишь с 50-х годов в связи с использованием антибиотиков перитонеальный диализ начинают применять в клинической практике, и в настоящее время он является одним из основных хирурги­ческих методов искусственного очищения организма при ряде острых экзогенных отравлений. Существует непрерыв­ный и прерывистый перитонеальный диализ. Механизмы диффузионного обмена в обоих методах одинаковые, они различаются только техникой исполнения. Непрерывный диа­лиз проводится через два катетера, введенных в брюшную полость. Через один катетер жидкость подается, а через дру­гой — выводится. Прерывистый диализ заключается в перио­дическом заполнении брюшной полости специальным раст­вором объемом около 2 л, который после экспозиции удаля­ется. Диализ основан на том, что брюшина имеет достаточ­но большую поверхность (около 20 000 см2), представляющую собой полупроницаемую мембрану.

Наибольший клиренс токсических веществ получается в гипертонических диализирующих растворах (350— 850 мосм/л) вследствие создаваемой ими ультрафильтрации с направлением жидкостного потока (5—15 мл/мин) в сто­рону перитенеальной полости («осмотическая ловушка»). Следует отметить, что по гистологическим данным указан­ные гипертонические растворы не приводят к гидропии брюшины и не нарушают в ней процессы микроциркуляции.

При отравлении барбитуратами и другими токсически­ми веществами, обладающими свойствами кислот, опти­мальным считается гипертонический диализирующий раст­вор (350—850 мосм/л) с рН 7,5—8,4 («ионная ловушка»).

Для выведения из организма аминазина и других ток­сических веществ, обладающих свойствами слабого осно­вания, оптимальны диализирующие растворы с повышенным осмотическим давлением (350—750 мосм/л) при слабокис­лом рН (7,1—7,25), что также создает эффект «ионной ловушки».

При добавлении в диализирующий раствор альбумина клиренс барбитуратов и аминазина повышается пропорци­онально коэффициентам связывания этих веществ с белка­ми крови в результате образования крупномолекулярных протеиновых комплексов. Эффект «молекулярной ловуш­ки» создается при введении в брюшную полость масляных растворов, связывающих жирорастворимые яды (липидный диализ).

Кроме того, повышение артериального давления не влияет на клиренс токсических веществ в процессе опера­ции. Это значительно расширяет возможности перитонеального диализа в клинике и обусловливает его преимущест­ва перед другими методами детоксикации.

В клинической практике операция перитонеалыюго ди­ализа проводится как экстренное дезинтоксикационное мероприятие при любом виде острых экзогенных отравле­ний, если получено достоверное лабораторное подтвержде­ние токсической концентрации химического вещества в организме больного. Противопоказанием к перитонеальному диализу являются выраженный спаечный процесс в брюш­ной полости и беременность больших сроков. При тяжелых отравлениях, сопровождающихся экзотоксическим шоком, что исключает применение форсированного диуреза, ге­модиализа и детоксикационной гемосорбции, перитонеаль­ный диализ становится практически единственным методом активного выведения токсического вещества из организма.

Техника операции несложна: после нижнесрединной лапаротомии в переднюю брюшную стенку вшивают спе­циальную резиновую фистулу с раздувной фиксирующей манжеткой. Через фистулу в брюшную полость в направ­лении малого таза вводят специальный перфорированный резиновый или полиэтиленовый катетер, наружный конец которого герметически соединяют с системой аппарата для перитонеального диализа, состоящей из металлической стойки, 2 литровых банок системы Боброва и систем V-образных трубок.

Для диализа используют стандартный раствор электро­литов следующего состава: хлорида калия 0,3 г, хлорида натрия 8,3 г, хлорида магния 0,1 г, хлорида кальция 0,3 г, глюкозы 6 г на 1 л воды. Одномоментно в брюшную по­лость больного вводят до 2 л раствора электролитов с до­бавлением 500000 ЕД пенициллина и 1000 ЕД гепарина; рН раствора устанавливается в зависимости от реакции токсического вещества (кислой или основной) добавлением глюкозы (5% раствор) или гидрокарбоната натрия (2% раствор).

Диализирующие растворы перед введением в брюшную полость подогревают до 37—37,5° С, а при гипотермии у больного — до 39—40° С, что является эффективным средством в борьбе с этим осложнением. Раствор более высокой температуры способствует ускорению диффузии токсического вещества в перитонеальную жидкость вслед­ствие усиления кровообращения в брюшине. После 20-ми­нутной экспозиции диализирующий раствор удаляют из брюшной полости по системе трубок, конец которых рас­полагается ниже уровня постели больного.

После удаления всей диализирующей жидкости цикл перитонеального диализа повторяется. Продолжительность диализа (число смен диализирующего раствора) в каждом конкретном случае индивидуальна и зависит от динамики клинической картины отравления и обнаружения токси­ческого вещества в удаленной из брюшной полости жид­кости.

При проведении перитонеального диализа коматозным больным введение в брюшную полость 2 л жидкости, по данным рентгенографии и спирометрии, приводит к огра­ничению подвижности и высокому стоянию диафрагмы, снижению жизненной емкости легких. Ухудшение легочной вентиляции в процессе длительного перитонеального диали­за создает дополнительные условия для развития пневмо­нии. Для профилактики этих осложнений больным нужно придавать полугоризонтальное положение с приподнятым под углом 10—15° головным концом кровати. До полного выхода из коматозного состояния диализ проводят при ИВЛ.

Эффективность перитонеального диализа определяют по динамике клинической симптоматики интоксикации и по клиренсу токсического вещества. Для расчета клиренса в клинической практике используется формула:

К=Сдж х V/(Скр-Т)

где К — клиренс в мл/мин; Сдж — концентрация токсичес­кого вещества в диализирующей жидкости в мг/л; V — объем диализирующей жидкости в мл; Скр — концентра­ция токсического вещества в крови в мг/л; Т — экспози­ция диализирующей жидкости в брюшной полости в мин.

Наиболее эффективен перитонеальный диализ при от­равлении психофармакологическими препаратами (барби­тураты, снотворные небарбитурового ряда, фенотиазины, бенздиазепины, ноксирон и др.). Концентрация барбиту­ратов и других психофармакологических препаратов в ди­ализирующей жидкости, как правило, составляет 40—70% их содержания в крови, причем наивысшие относительные концентрации наблюдаются при отравлении барбитуратами короткого действия.

Диализ заканчивается только после выхода больного из коматозного состояния, что в основном и определяет длительность операции и число смен диализирующего раст­вора. При тяжелых отравлениях снотворными (III стадия) длительность диализа может составлять 25—30 ч со сме­ной 30—35 порций диализирующего раствора. Клиренс нембутала достигает 35 мл/мин, ноксирона — до 45 мл/мин, аминазина — 15—19 мл/мин, что значительно превышает соответствующие значения клиренса при проведении фор­сированного диуреза.

При острых отравлениях хлорированными углеводоро­дами перитонеальный диализ проводится стандартными растворами электролитов рН 7,6—8,4, так как токсические метаболиты хлорированных углеводородов обладают кислой реакцией.

При проведении перитонеального диализа обычно отчет­ливо снижается содержание хлорированных углеводоро­дов в крови. Однако ввиду высокой жирорастворимости хлорированных углеводородов их концентрация в крови в течение первых 6—8 ч после отравления значительно сни­жается в результате не только ускоренного их выведения с диализирующей жидкостью, но и депонирования в жиро­вой ткани. Клиренс дихлорэтана в первые часы после отравления обычно значительно колеблется (в пределах 9—55 мл/мин).

Клинический опыт применения перитонеального диализа при отравлении другими веществами также позволяет от­метить некоторые особенности его проведения, обеспечи­вающие наибольшую эффективность. При отравлении су­лемой к 1 л стандартного диализирующего раствора нужно добавлять 20—50 мл 5% раствора унитиола или 250 мл 5% раствора альбумина. Добавление этих компонентов обеспечивает образование комплексов (белок + ртуть или унитиол + ртуть), препятствующих обратному переходу ртути в кровяное русло. В этих случаях эффективность ди­ализа по клиренсу повышается в 10—50 раз по сравнению с диализом, проводимым стандартным диализирующим раствором.

Больным с отравлением салицилатами и метиловым спиртом перитонеальный диализ нужно проводить раство­рами с рН 7,8—8,6. Такой диализирующий раствор состав­ляют с учетом кислой реакции извлекаемых токсических веществ или их метаболитов. Кроме тоге, щелочной диализирующий раствор уменьшает метаболический ацидоз, осо­бенно выраженный при этих отравлениях.

Оптимальная экспозиция диализирующего раствора в брюшной полости при отравлении сулемой — 45—60 мин. С целью постоянного снижения токсической концентрации ртути в крови перитонеальный диализ обычно проводят несколькими сеансами по 10—18 ч. Такая длительность диализа обусловлена значительным депонированием ртути и вследствие этого новым повышением ее концентрации в крови через несколько часов после очередного сеанса перитонеального диализа.

При технически правильном проведении перитонеаль­ного диализа в условиях обычной операционной с соблюде­нием асептики и антисептики и при динамическом контро­ле за электролитным составом крови серьезных осложне­ний не наблюдается. Явления перитонизма при использова­нии гипертонических растворов, элетролитные нарушения в виде гипокалиемии носят временный характер и быстро устраняются соответствующей корригирующей терапией.

**8.3.7. Кишечный диализ**

При этом методе детоксикации роль естественной полу­проницаемой мембраны играет слизистая оболочка кишеч­ника, преимущественно тонкого. Предложены и другие ме­тоды диализа с использованием пищеварительного тракта: желудочный диализ (постоянное промывание желудка через двухпросветный зонд), диализ в прямой кишке, ко­торые не нашли широкого применения в связи с недоста­точной клинической эффективностью. Наиболее распростра­нена методика кишечного диализа по Hamburger (1965). Двухпросветный зонд длиной около 2 м с металлическим мандреном, подобный тому, который применяется для ки­шечного лаважа, под контролем гастроскопа вводится в кишечник на 40—50 см ниже пилорического отдела. Через зонд с помощью насоса вводят диализирующий раствор, который является гипертоническим по отношению к плаз­ме крови. Разница между криоскопической точкой раство­ра и плазмы должна составлять от 0,08° С до 0,1° С (при скорости введения раствора 3—4 л/ч). Состав диализирующего раствора: сахарозы 86 г, глюкозы 7,7 г, сульфата натрия 2,5 г, хлорида калия 0,2 г, хлорида натрия — 0,7 г, ацетата натрия — 1 г на 1 л воды. Через 20—30 мин после начала перфузии должны появиться выделения из прямой кишки. Продолжительность диализа 2—3 ч с использова­нием 8—12 л раствора. При недостаточной перистальтике вводят через зонд 50—60 мл холодной воды или 1 мл 0,05% раствора прозерина подкожно.

Кишечный диализ можно использовать для внепочечного очищения при пероральных экзогенных отравлениях и острой почечной недостаточности, но скорость детокси­кации значительно ниже, чем при других видах диализа. Например, клиренс мочевины равен 10—15 мл/мин по срав­нению с 80—200 мл/мин при гемодиализе аппаратом «ис­кусственная почка». К недостаткам кишечного диализа относятся также очень непостоянная скорость детоксика­ции даже у одного и того же больного и невозможность его применения при функциональном парезе кишечника (например, при тяжелых отравлениях снотворными).

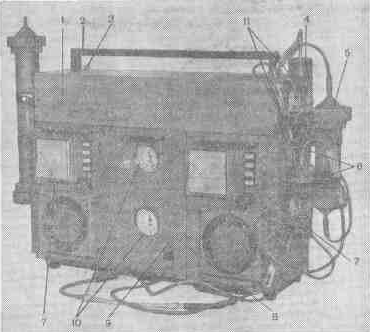
**8.3.8. Детоксикационная гемосорбция.**

В 70-х годах разработан еще один перспективный метод экстракорпоральной искусственной детоксикации — адсорб­ция чужеродных веществ крови на поверхности твердой фазы (гемосорбция). Это как бы искусственное моделиро­вание адсорбции ядовитых веществ на макромолекулах организма, представляющий собой один из важнейших механизмов естественной детоксикации.

Клиническое применение гемосорбции для лечения ост­рых отравлений начато греческими врачами Н. Yatzidis и соавт. (1965). Они показали, что колонки, наполненные активированным углем, при перфузии крови сорбировали значительное количество барбитуратов, что позволило вы­вести больных из коматозного состояния. В качестве не­благоприятного влияния гемосорбции отмечены уменьшение количества тромбоцитов, повышенная кровоточивость, озноб с гипертермией и снижение артериального давления в первые минуты операции.

Для устранения указанных выше неблагоприятных вли­яний метода гемосорбции с 1966 г. канадский исследо­ватель G. Chang начал применять уголь с различными син­тетическими покрытиями гранул (методом инкапсулирования). Однако в этих случаях процесс сорбции ядов оказы­вается вторичным по отношению к процессу диализа через поверхностную синтетическую пленку, что снижает его де-токсикационные свойства. Лучшие результаты дают угли, покрытые альбумином, который сам по себе обладает прекрасными сорбционными качествами.

В нашей стране также проведена серия эксперимен­тальных работ по сорбционным свойствам, подбору и селек­тивному синтезу активированных углей. Требованиям наиболее удовлетворяют гранулированные угли марки СКТ-6а, ИГИ и КАУ, а также синтетические сорбенты СКН и СУГС.



**14.** Аппарат УАГ-01 для проведения гемосорбции (масса аппарата 15 кг).

1 — корпус аппарата; 2 — ручка; 3 — замок; 4 — фиксатор колонки; 5—гемосорбционная колонка; 6—сорбент; 7 — контрольный прибор с насосом по крови; 8—сигнальная лампочка (вкл. и выкл.); 9 — вклю­чатель; 10 — манометр (для измерения давления на входе и выходе из колонки); 11 — разделитель.

Операцию проводят с помощью детоксикатора — перед­вижного аппарата с перфузионным насосом по крови и набором колонок с объемом заполнения от 50 до 350 см3 (рис. 14). Основные модели отечественных аппаратов для гемосорбции: УЭГ-1 с колонками-детоксикаторами, сделан­ными из стандартных флаконов с насадками со щелевым фильтром, содержащие гемосорбент марки СКН; УАГ-01, снабженный двумя моторами для перфузии и стеклянны­ми колонками; портативный АГСП-01 (конструкции ВНИИИМТ), приспособленный для работы в условиях ско­рой помощи. Каждый аппарат может быть использован для плазмо- и лимфосорбции. Аппарат подключают к кровотоку больного через артериовенозный шунт. Эффективность операции оценивают по динамике клинического сос­тояния больного и данным лабораторно-токсикологического исследования. Эффективность рассчитывается по ве­личине клиренса.

К=(С1-С2)/C1хS

где К — клиренс; С1— концентрация токсического вещества в крови до колонки (мг/л); C2*—*концентрация токсичес­кого вещества в крови после колонки (мг/л); S — объемная скорость перфузии (мл/мин).

При необходимости сравнительной оценки сорбционной емкости различных сорбентов подсчитывают элиминацию ядов в процентах по формуле:

А-В

Э=——— 100,

А

где А — концентрация ядов на входе в колонку-детоксикатор (мг/л); В — их концентрация на выходе из колон­ки (мг/л). Этот показатель указывает на количество сор­бированного вещества в процентах исходного (в данный момент перфузии).

В зависимости от тяжести состояния больных и скорости снижения концентрации токсического вещества в крови производится от одного до трех подключений колонок с продолжительностью гемоперфузии при каждом подклю­чении от 15 до 30 мин для естественных сорбентов (СКТ, ИГИ, КАУ) и до 3—4 ч для синтетических (СКН, СУГС). Скорость перфузии может варьировать от 50 до 250 мл/мин. За один сеанс гемосорбции для достижения полного лечеб­ного эффекта необходимо перфузировать 1 —1,5 объема циркулирующей крови больного (5—7 л) для естественных сорбентов и 3—3,5 объема — для синтетических в связи с меньшей кинетикой сорбции. Значения клиренса, рассчи­танные для различных токсических веществ, составляют от 40 до 283 мл/мин, что значительно превышает величи­ну клиренса при операции гемо- и перитонеального диали­за (10—55 мл/мин).

У больных с отравлением психофармакологическими препаратами при использовании гемосорбции в первые часы после приема токсической дозы обычно наблюдаются быст­рая положительная неврологическая динамика и выход из коматозного состояния с последующим выздоровлением. Причиной смерти некоторых больных после операции ста­новится двусторонняя пневмония. При позднем применении гемосорбции — спустя 10 ч и более после отравления, несмот­ря на высокие значения клиренса этих препаратов (от 40 до 150 мл/мин), положительной динамики не отмечается. В этих случаях происходят необратимые изменения ЦНС в результате предшествующего коматозного состояния.

Патогенез указанного осложнения, вероятно, связан с тем, что при быстром выведении препаратов наркотического действия из организма потребность мозга в кислоро­де резко возрастает при отсутствии условий для ее удовле­творения из-за сниженного мозгового кровотока (синдром острой наркотической абстиненции мозга). Наиболее под­ходящим способом профилактики и лечения указанного осложнения является краниоцеребральная гипотермия, которая, как известно, позволяет существенно снизить мета­болическую активность клеток ЦНС и их потребность в кислороде. Это успешно используется в клинической прак­тике.

При отравлении пахикарпином в течение операции наб­людается снижение концентрации препаратов в крови в 2— 3 раза с положительной клинической динамикой и полной ликвидацией неврологических осложнений. При использо­вании гемосорбции у больных с отравлением хинином быстро восстанавливается зрение.

Высокая эффективность гемосорбции обнаруживается при острых отравлениях фосфорорганическими инсектици­дами (хлорофос, карбофос). После проведения этой опе­рации в первые 3 ч после отравления у больных в дальней­шем не обнаруживается типичных осложнений (интокси­кационный психоз, кардиопатия и др.). Одним из путей повышения эффективности операции гемосорбции являет­ся ее применение на догоспитальном этапе, т.е. на 30—40 мин раньше, чем это возможно в стационаре. Наиболь­шее значение это имеет при отравлениях высокотоксич­ными ядами, способными быстро всасываться в желудочно-кишечном тракте (фосфорорганические инсектициды, дих­лорэтан, амитриптилин и др.). Как показывает опыт рабо­ты специализированной токсикологической бригады Москов­ской станции скорой помощи, впервые внедрившей гемосорбцию на догоспитальном этапе (на месте происшествия или во время транспортировки больного), это значительно сни­жает концентрацию ядов в крови (на 16—48%) до начала лечения в стационаре.

При выполнении гемосорбции на догоспитальном этапе необходимы предварительная инфузионная терапия (1—1,5 л плазмозамещающих растворов внутривенно) и использование колонок-детоксикаторов меньшего объема (50—100 см3). Это дает возможность осуществить перфузию без насоса, под влиянием градиента артериального и венозно­го давления крови, и тем самым уменьшить опасность гемодинамических осложнений и максимально упростить операцию.

Время перфузии одной колонки составляет 10—15 мин, (для сорбентов серии СКТ, ИГИ) при скорости 70— 100 мл/мин и объеме 1 —1,5 л.

Общий эффект гемосорбции при острых отравлениях складывается из трех основных факторов: этиоспецифического, связанного с удалением из крови токсического вещества (в частности, его свободной, не связанной с белком фракции); патогеноспецифического, состоящего в извлече­нии из крови патогенетически значимых для данного ток­сикоза эндогенных токсических веществ (мочевина, креатинин, билирубин и др., в том числе средние молекулярные соединения); неспецифического, направленного на улучше­ние реологических свойств крови и микроциркуляции, что необходимо для быстрого освобождения тканей от токси­ческих веществ.

После операции гемосорбции уменьшается количество низкостойких эритроцитов, нормализуется агрегация эрит­роцитов и тромбоцитов, увеличивается фибринолитическая активность плазмы, снижается содержание фибриногена в сыворотке крови.

Осложнения операции гемосорбции обычно связаны с техническими погрешностями подготовки сорбента и про­ведения гемоперфузии, неправильным определением пока­заний, недостаточной предоперационной подготовкой боль­ного.

Осложнения подразделяются на гемодинамические, ней-ровегетативмые и иммунологические.

Среди гемодинамических осложнений основное место занимает ранняя (в первые 5—7 мин гемоперфузии) или поздняя (после окончания операции) гипотония, в основе которой лежит относительная гиповолемия вследствие цент­рализации кровообращения в ответ на кровотечение в дополнительный контур перфузии, создаваемый колонкой-детоксикатором и кровопроводящими путями аппарата, а также сорбции эндогенных катехоламинов, поддержива­ющих необходимое периферическое сосудистое сопротивле­ние.

Нейровегетативные расстройства связаны с раздражаю­щим влиянием на эндоваскулярные рецепторы мелких частичек сорбентов, проникающих в кровоток при гемопер­фузии, а также продуктов деструкции клеток крови и бел­ков, в определенной степени неизбежной при прямом кон­такте крови с поверхностью твердой фазы.

Иммунологические осложнения зависят от степени сорб­ции иммуноглобулинов и индивидуальной возможности их быстрой компенсации в условиях более или менее дли­тельной гемоперфузии, а также общей иммуносупрессии, связанной с большим «стрессовым» влиянием химической травмы на иммунную систему.

При использовании синтетических сорбентов наблюдает­ся наименьшее количество осложнений, поскольку они от­личаются меньшей кинетикой сорбции и соответственно меньшим повреждающим влиянием на кровь.

Однако при тяжелых острых отравлениях в целях уско­рения детоксикации и снижения объема гемоперфузии предпочтительнее использование естественных сорбентов при соблюдении всех правил профилактики возможных осложнений.

Для снижения повреждающего влияния естественных сорбентов на кровь используют гемодилюцию, аутопокрытие и покрытие сорбента лекарственными препаратами, уменьшающими извлечение из крови необходимых для под­держания гомеостаза веществ.

Гемодилюция проводится перед операцией с помощью внутривенного введения электролитных и плазмозамещающих растворов для снижения гематокрита до 30—35%.

Аутопокрытие применяется с целью повышения тромборезистентных свойств сорбента и его сорбционной емкости, создается с помощью перфузии через сорбент специального защитного раствора, приготовленного из крови больного с добавлением 5000 ЕД гепарина. При неустойчивой гемодинамике в защитный раствор добавляют перед перфузией 30 мг преднизолона и 1—2 мл 0,1% раствора норадреналина (или адреналина и эфедрина).

Явления иммуносупрессии можно снизить с помощью ультрафиолетового облучения крови. Основными противо­показаниями к операции гемосорбции являются стойкое падение артериального давления, особенно при снижении общего периферического сопротивления, стойкое нарушение гомеостаза с явлениями фибринолиза, тромбоцитопении и анемии.

Таким образом, детоксикационная гемосорбция облада­ет рядом преимуществ по сравнению с гемо- и перитонеальным диализом. Это прежде всего техническая простота и высокая скорость детоксикации, а также неспецифич­ность, т.е. возможность эффективного использования при отравлениях препаратами, плохо или практически не диализирующимися в аппарате «искусственная почка» (бар­битураты короткого действия, фенотиазины, бензодиазепины и др.). Дальнейшая работа по селективному синтезу сор­бентов, усовершенствованию управляемой гемосорбции позволит значительно повысить ее эффективность.

**8.3.9. Энтеросорбция**

Энтеросорбция считается наиболее доступным методом искусственной детоксикации. В качестве сорбента обычно используют активированный уголь (СКТ-6а, СКН, карба­мид, карболен и др.) по 80—100 г на прием в виде жидкой взвеси в 100—150 мл воды. Удобнее вводить уголь в же­лудок сразу после его промывания через тот же зонд. Ка­ких-либо других препаратов вместе с углем применять не следует, так как они неизбежно сорбируются и инактивируются, снижая сорбционную емкость угля для ядов.

По этой причине оставлено применение широко рекомен­дованного ранее универсального противоядия — ТУМ, в состав которого, кроме угля, входили танин и сульфат магния.

Энтеросорбция как самостоятельный метод детоксика­ции способствует, по нашим данным, снижению концент­рации токсического вещества в крови и улучшению кли­нического состояния больных.

Клиническое состояние больных с отравлением фосфорорганическими инсектицидами улучшилось в 80,8% наблю­дений, с отравлением барбитуратами — в 70,5%, с отрав­лениями амитриптилином — в 75% случаев.

Улучшение касалось не только функций сердечно-сосу­дистой и дыхательной систем, что во многом могло быть связано с одновременным проведением интенсивной специ­фической и симптоматической терапии, но и функций ЦНС, в частности восстанавливалось сознание, что обычно наблю­дается при снижении уровня токсических веществ в крови.

Никаких осложнений при пероральном введении акти­вированного угля мы не отмечали.

Энтеросорбция наиболее эффективна в первые 12 ч после отравления, особенно на догоспитальном этапе, где воз­можно ее сочетанное использование с гемосорбцией.

**8.3.10. Квантовое воздействие на кровь (физиогемотерапия )**

Среди методов физической гемотерапии наиболее дос­тупным и хорошо изученным является ультрафиолетовое облучение крови, предложенное для клинического приме­нения в 1928 г. Н. Knott. Помимо известного бактерицид­ного действия, ультрафиолетовые лучи стимулируют неспецифическую детоксикацию. В результате строго дозиро­ванного квантового воздействия возрастает эквидистантность (пространственное разобщение) эритроцитов и тромбоцитов, что значительно улучшает реологические показатели кро­ви и ее микроциркуляцию. Кроме того, повышаются актив­ность некоторых ферментов (пероксидаз и др.), насыщение крови кислородом и ее антиоксидантная активность, что также способствует стимуляции общей детоксикации ор­ганизма.

На соматогенной стадии отравлений вследствие увели­чения количества лимфоцитов и эозинофилов, метаболи­ческой активности фагоцитов ультрафиолетовое облучение крови служит целям профилактики и лечения инфекцион­ных осложнений путем стимуляции иммунных реакций.

Для ультрафиолетового облучения крови используют специальный аппарат отечественного производства «Изоль­да». Облучение можно проводить проточным и маятникообразным методами.

При использовании маятникообразного метода кровь с помощью роликового насоса аппарата «Изольда», установленного на направление кровотока от пациента, про­пускают через специальную плоскую кювету из кварцево­го стекла с зазором между внутренними поверхностями 1 мм и максимальной площадью облучения 35 см2, где она облучается с помощью ртутной лампы ДРБ-8. Площадь кюветы, открытой для облучения, можно изменить в пре­делах 17,5—35 см2, что дает возможность изменять дозу облучения в диапазоне 150—220 Дж. Для связи аппарата с катетером, введенным в вену больного, используют стан­дартную систему для переливания крови.

Облученная кровь из кюветы поступает во флакон, со­держащий консервант (50 мл изотонического раствора хло­рида натрия с добавлением 5000 ЕД гепарина).

Выводят 170—250 мл крови. После окончания взятия крови насос аппарата переключают для работы в направ­лении к пациенту и кровь в процессе возврата в крове­носное русло облучается повторно. Время облучения сос­тавляет 20—40 мин.

При облучении проточным методом аппарат подключают к выходу из колонки-детоксикатора аппарата для гемосорб-ции, очищенную кровь облучают и по венозному каналу шунта Скрибнера возвращают в кровеносное русло.

Эффективность ультрафиолетового облучения во многом зависит от дозы, которая не должна составлять 150— 220 Дж. Энергию излучения дозируют с помощью измене­ния площади кюветы и времени облучения. Дозу рассчиты­вают по формуле:

Qe = Ee·Aпр·t,

где Ее — поверхностная плотность потока излучения лам­пы, составляющая 24,6 Вт/м2, Апр — площадь облучения (приемника), м2, и t — время облучения, мин.

На токсикогенной стадии обычно используют проточный метод в сочетании с гемосорбцией, на соматогенной стадии для профилактики и лечения инфекционных осложнений пользуются маятникообразным методом, проводят 4—5 се­ансов через день.

Осложнения ультрафиолетового облучения крови в виде гипертермии, гемолиза, повышения артериального давле­ния и др. наблюдаются только при передозировке облу­чения. Противопоказанием являются гемолиз и нарушения гемостаза, не позволяющие применять гепарин, а также общесоматические расстройства — гипертония, злокачест­венные опухоли и др.

**8.3.11. Комплексное применение методов искусственной детоксикацни**

Основным препятствием для применения некоторых ме­тодов искусственной детоксикации служит экзотоксический шок, который выдвигает ряд дополнительных условий: ком­плексный учет возможностей каждого метода с точки зре­ния величины полученного клиренса и воздействия (положи­тельного или отрицательного) на гемодинамические пока­затели.

Экстракорпоральное очищение крови любым методом сопровождается наиболее заметным снижением артериаль­ного давления в начале операции вследствие увеличения общего объема кровеносного русла и интенсивного пере­распределения крови по типу «централизации» кровообра­щения (перемещение крови в малый круг).

Для проведения эффективного гемодиализа при большин­стве отравлений диализирующимися токсическими вещества­ми нужно относительно много времени — около 4—8 ч. При неустойчивых гемодинамических показателях (низкое ар­териальное и центральное венозное давление или их ко­лебания) диализ такой длительности практически не удается из-за быстрого (через 0,5—1 ч) развития коллапса, особенно у больных с тяжелыми отравлениями дихлорэтаном.

В связи с этим одним из непременных условий успеш­ного применения гемодиализа является поддержание нор­мального уровня центрального венозного давления и объе­ма циркулирующей крови с помощью постоянного внутри­венного вливания плазмозамещающих растворов и прессорных аминов. Детоксикационная гемосорбция обладает рядом существенных преимуществ по сравнению с гемодиализом. Наряду с технической простотой гемосорбция требует зна­чительно меньше времени (0,5—1 ч), так как клиренс ток­сических веществ в несколько раз выше. Кроме того, при этой операции можно регулировать объем экстракорпорального кровотока в зависимости от степени гемодинами­ческих нарушений.

Основным преимуществом перитонеального диализа перед другими хирургическими методами детоксикации является возможность его использования с одинаковой эффектив­ностью независимо от значений основных гемодинамиче­ских показателей, так как он не оказывает отрицательного влияния на функцию сердечно-сосудистой системы.

Более того, соответствующим образом модифицируя ионный состав, осмолярность, рН, температуру и другие параметры диализирующего раствора в зависимости от физико-химических свойств токсических веществ и клини­ческих проявлений интоксикации, с помощью перитонеаль­ного диализа можно добиться коррекции водно-электро­литного баланса, КОС и температуры тела больных. Парал­лельное проведение интенсивной симптоматической терапии, восстановление нарушенных гемодинамических параметров в большинстве случаев ведут к стабилизации артериального и центрального венозного давления, что допускает одновре­менный гемодиализ или детоксикационную гемосорбцию.

Таблица 14

**Показания к применению основных методов искусственной детоксикации организма**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Метод детоксикации | Токсическое вещество | Показания и примечания |
| Гемодиализ (гемофильтрация, ге-модиафильтрация) с помощью аппарата «искусственная почка» | Анилин | В первые 12 ч после отравления при вы­раженной метгемоглобинемии Острая почечная недостаточность |
|  | Антибиотики (стрептомицин, мономицин, канамицин) | В первые 3 сут после отравления при глу­хоте |
|  | Антифриз этиленгликолевого состава (тор­мозная жидкость, антиобледенители) | В первые сутки после отравления одновре­менно вводить спирт этиловый внутрь или внутривенно в дозе 1 мл/(кг•сут) Острая почечная недостаточность |
|  | Барбитураты | Коматозное состояние |
|  | Беллоид, белласпон | То же |
|  | Барий и его соли, кроме сульфата | В первые часы после отравления. Одновре­менно вводить внутривенно 30—50 мл 10% раствора тетацина-кальция на 5% раство­ре глюкозы |
|  | Дихлорэтан | В первые б ч после отравления (в даль­нейшем перитонеальный диализ). |
|  | Медь и ее соединения (медный купорос) | В первые сутки после отравления. Одно­временно вводить 100—200 мл 5% раст­вора унитиола внутривенно капельно  Острая почечная недостаточность |
|  | Мышьяк и его соединения | В первые сутки после отравления. Одно­временно вводить 100—200 мл 5% раство­ра унитиола внутривенно капельно |
|  | Противотуберкулезные химиотерапевтиче ские препараты (тубазид, фтивазид) | Коматозное состояние. Одновременно вво­дить 100 мл 5% раствора витамина B6 внутривенно капельно. |
|  | Салицилаты (салициловая кислота и аце-тилсалициловая кислота, салицилат натрия ПАСК и др.) | Коматозное состояние. Одновременно вво­дить 500—1000 мл 4% раствора гидрокар­боната натрия внутривенно капельно |
|  | Спирт метиловый | В первые сутки после отравления. Одно­временно вводить 30% раствор этилового спирта внутрь или 5% раствор внутривен­но из расчета по абсолютному спирту 1 мл/(кг-сут) |
|  | Сулема и другие соединения ртути (цианид ртути и др.) | В первые сутки после отравления с одно­временным введением 100—200 мл 5% раствора унитиола внутривенно капельно Острая почечная недостаточность |
|  | Сульфаниламиды (стрептоцид, сульфади­мезин и др.) | Выраженные проявления отравления при олигурии |
|  | Триортокрезилфосфат | В первые сутки после отравления |
|  | Уксусная эссенция | Острая почечная недостаточность |
|  | Хромпик (бихромат калия) | В первые сутки при выраженной клинике отравления.  Острая почечная недостаточность |
|  | Четыреххлористый углерод | В первые часы после отравления (в дальнейшем перитонеальный диализ) Острая почечная недостаточность |
| Перитонеальный диализ | Амидопирин (пирамидон), анальгин, бута-дион и другие производные бутазолидина | Коматозное состояние |
|  | Аминазин и другие производные фенотиазинового ряда | Коматозное состояние, Диализирующий раствор рН 7,1—7,25 |
|  | Андаксин и другие снотворные и седативные средства небарбитурового ряда (ноксирон, элениум и др.) | Коматозное состояние |
|  | Анилин, нитробензол и другие ароматиче­ские амино- и нитросоединения | Выраженная метгемоглобинемия |
|  | Барбитураты | Коматозное состояние |
|  | Беллоид, белласпон | То же |
|  | Дихлорэтан и другие хлорированные угле­водороды (четыреххлористый углерод, хло­роформ) | В сочетании с ранним гемодиализом |
|  | Морфин и другие препараты опия | Нарушение дыхания по центральному типу. Сочетать со специфической тера­пией, гемосорбцией |
| Гемосорбция | Барбитураты и другие снотворные и седа тивные препараты | Коматозное состояние. Применить повтор­но через 3—4 ч до восстановления созна­ния |
|  | Фосфорорганические инсектициды (карбо-фос и др.) | На II—III стадиях отравления применять повторно |
|  | Амитриптилин | Нарушение ритма и проводимости сердца |
|  | Алкалоиды (хинин, пахикарпин) | Нарушение ритма и проводимости сердца |
|  | Прочие виды токсических веществ (кроме соединений тяжелых металлов, алкоголя и его суррогатов) | Выраженная клиническая симптоматика отравлений |
| Операция замещения крови | Анилин и другие метгемоглобинобразователи (нитробензол я др.) | В раннем периоде отравления при выра­женной метгемоглобинемии или при реци­диве метгемоглобинемии. Сочетать с перитонеальным диализом. |
|  | Мышьяковистый водород | В остром периоде при выраженном гемо­лизе |
|  | Отравление высокотоксичными веществами (дихлорэтан, медный купорос, бихромат калия) | При выраженной клинике интоксикации в в раннем периоде гемо- и перитонеального диализа, гемосорбции |
|  | Фосфорорганические инсектициды (тиофос, хлорофос и др.) | В позднем периоде интоксикации (на 3—7-е сутки после отравления) при резком снижении активности холинэстеразы крови и выраженном нарушении проводимости миокарда (увеличение систолического по­казателя на 10% и более) |

Все эти положительные стороны перитонеального диализа позволяют считать его универсальным методом выведения токсических веществ при выраженных явлениях экзотоксического шока, начальным этапом комплексного детоксикационного лечения.

Этиоспецифический эффект искусственной детоксикации можно усилить сочетанным применением этих методов, когда тотальный клиренс токсического вещества возрастает соот­ветственно влиянию каждого из одновременно или после­довательно применяемых способов детоксикации.

При пероральных отравлениях наиболее выгодным с этой точки зрения представляется одновременное примене­ние сорбции или диализа и длительного зондового промыва­ния кишечника. Это позволяет осуществлять длительную и непрерывную детоксикацию на протяжении всей токсикогенной стадии отравления, что особенно важно при депо­нировании ядов в кишечнике, как это наблюдается у боль­ных с отравлением фосфорорганическими инсектицидами, снотворными препаратами и др. При этом выравнивается кривая снижения концентрации ядов в крови, которая без применения кишечного лаважа бывает волнообразной.

Последовательное применение кишечного лаважа, перито­неального диализа и гемосорбции рекомендуется при вы­раженном экзотоксическом шоке, поскольку тяжелые гемодинамические нарушения являются противопоказанием для раннего использования гемосорбции. Важным резер­вом в такой ситуации остается вспомогательное искусствен­ное кровообращение.

Таким образом, метод выбирают с учетом физико-хими­ческих свойств токсических веществ, их концентрации в кро­ви, клинической картины отравления, проявлений экзотоксического шока и возможных отрицательных влияний на дея­тельность сердечно-сосудистой системы. Сочетанное одно­временное или последовательное применение нескольких методов при критической и тем более необратимой концен­трации ядов в крови обеспечивает необходимую непрерыв­ность детоксикации организма (табл. 14).

Эффективное использование искусственных методов де­токсикации возможно только при условии предваритель­ного и одновременного проведения всего комплекса интен­сивной профилактики и лечения основных патологических синдромов.

**8.4. АНТИДОТНАЯ (ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ) ДЕТОКСИКАЦИЯ**

**8.4.1. Особенности антидотной терапии**

Уже на рубеже XVIII—XIX веков развитие химии и био­логии позволяло предложить для лечебных целей ряд лекарственных препаратов, антидотное действие которых было связано с обезвреживанием неорганических токсических веществ (кислоты, щелочи, окиси и др.) путем химической нейтрализации превращения в нерастворимые соли, а орга­нических веществ (алкалоиды, белковые токсины и др.) — с помощью адсорбции на растительном угле.

Эффективность этих методов строго ограничивалась влиянием на токсическое вещество, находящееся в желу­дочно-кишечном тракте, и только сравнительно недавно, 20—30 лет назад, открылась возможность использования новых биохимических противоядий, способных воздейство­вать на токсическое вещество, пребывающее во внутренней среде организма — в крови, паренхиматозных органах и др.

Подробное изучение процессов токсикокинетики химиче­ских веществ в организме, путей их биохимических пре­вращений и реализации токсического действия позволило в настоящее время более точно оценить возможности антидотной терапии и определить ее значение в различных пе­риодах острых заболеваний химической этиологии.

Антидотная терапия сохраняет свою эффективность толь­ко на ранней токсикогенной стадии острых отравлений, дли­тельность которой различна и зависит от токсикокинетических особенностей токсического вещества.

Наибольшая продолжительность этой стадии и, следова­тельно, антидотной терапии бывает при отравлениях соеди­нениями тяжелых металлов (8—12 сут), наименьшая — при воздействии на организм высокотоксичных и быстро метаболизируемых соединений, например цианидов, хлориро­ванных углеводородов и др.

Антидотная терапия высокоспецифична и поэтому может быть использована только при достоверной клинико-лабораторной идентификации острого отравления. В противном случае при ошибочном введении антидота в большой дозе возможно его токсическое влияние на организм.

Эффективность антидотной терапии значительно сни­жена на терминальной стадии острых отравлений при тяжелых нарушениях кровообращения и газообмена, что требует одновременного проведения реанимационных меро­приятий.

Антидотная терапия играет существенную роль в преду­преждении необратимости при острых отравлениях, но неэффективна при их развитии, особенно на соматогенной стадии этих отравлений.

**8.4.2. Основные виды противоядий**

Противоядия (антидоты) при острых отравлениях можно разделить на 4 основные группы.

1. Химические (токсикотропные) противоядия, влияющие на физико-химическое состояние токсического вещества в желудочно-кишечном тракте (химические противоядия кон­тактного действия: ТУМ; антидот металлов, антидот Стржижевского и др.).

Многочисленные химические противоядия этой группы в настоящее время потеряли практическое значение ввиду изменения «номенклатуры» химических веществ, вызываю­щих отравления. Кроме того, применение этих антидотов предполагает ускоренную эвакуацию связанных ими ядов из желудка и кишечника через зонд.

Зондовое промывание желудка и кишечника остается наиболее простым, всегда доступным и надежным способом снижения резорбции токсических веществ при их пероральном поступлении независимо от использования химических антидотов контактного действия. Сохраняет свое значение применение внутрь в качестве неспецифического сорбента активированного угля, 1 г которого сорбирует до 800 мг морфина, 700 мг барбитала, 300—350 мг других барбитура­тов и алкоголя. В целом этот метод лечения отравлений в настоящее время относят к энтеросорбции (гастроинтестинальная сорбция).

Широко использовавшийся ранее «универсальный анти­дот» (ТУМ) оказался малоэффективным, так как его состав­ные части (жженая магнезия, танин и активированный уголь) взаимно нейтрализуют друг друга.

Химические противоядия (токсикотропные) вступают в специфическое физико-химическое взаимодействие с токси­ческим веществом в гуморальной среде организма (химиче­ские противоядия парентерального действия).

К этим препаратам относятся тиоловые соединения (унитиол, мекаптид), применяемые для лечения острых отрав­лений соединениями тяжелых металлов и мышьяка, и хелеобразователи (соли ЭДТА, тетацин) для образования в ор­ганизме нетоксичных соединений (хелатов) с солями неко­торых металлов (свинец, кобальт, кадмий и др.).

2. Биохимические (токсикокинетические) противоядия, обеспечивающие выгодное изменение метаболизма токси­ческих веществ в организме или направления биохимиче­ских реакций, в которых они участвуют, не влияя на физико-химическое состояние самого токсического вещества. Из них наибольшее клиническое применение в настоящее время находят реактиваторы холиэстеразы (оксимы) при отравле­ниях фосфорорганическими соединениями; метиленовый синий при отравлениях метгемоглобинобразователями, эти­ловый алкоголь при отравлениях метиловым спиртом и этиленгликолем, налорфин при отравлениях препаратами опия, антиоксиданты при отравлениях четыреххлористым углеродом.

3. Фармакологические (симптоматические) противоядия, оказывающие лечебное действие в силу фармакологического антагонизма с действием токсических веществ на одни и те же функциональные системы организма. В клинической токсикологии наиболее широко используется фармакологи­ческий антагонизм между атропином и ацетилхолином при отравлениях фосфорорганическими соединениями, между прозерином и пахикарпином, хлоридом калия и сердечными гликозидами. Это позволяет купировать многие опасные симптомы отравления данными препаратами, но редко при­водит к ликвидации всей клинической картины интоксика­ции, так как указанный антагонизм обычно оказывается неполным. Кроме того, фармакологические антагонисты нужно применять в достаточно больших дозах, создающих концентрацию, превышающую концентрацию токсического вещества в организме.

Биохимические и фармакологические противоядия не из­меняют физико-химического состояния токсического веще­ства и не вступают с ним ни в какой контакт. Однако специфичность патогенетического лечебного эффекта сбли­жает их с химическими противоядиями, что позволяет на­звать такое лечение специфической антидотной терапией. В классификации приведены основные группы противоядий.

4. Антитоксическая иммунотерапия получила наибольшее распространение для лечения отравлений животными яда­ми при укусах змеями и насекомыми в виде антитоксиче­ской сыворотки (противозмеиная «антигюрза», противокаракуртовая и др.). Кроме того, в последние годы предложена моновалентная антидигоксиновая сыворотка при отрав­лении дигоксином. Недостатком антитоксической иммуно­терапии является малая эффективность при позднем при­менении (через 3—4 ч после отравления) и возможность развития у больных анафилаксии.

**8.4.3. Особенности антидотной терапии при подострых и хронических отравлениях**

Детоксикация при подострых и хронических отравлениях имеет свои особенности, которые зависят от условий форми­рования данной патологии.

Во-первых, поскольку при хронических отравлениях ток­сические вещества обычно депонируются, т.е. вступают в прочную связь с органическими или неорганическими струк­турами клеток и тканей, выведение их из организма крайне затруднено. Методы ускоренного очищения организма, так же как гемодиализ и гемосорбция, оказывается неэффектив­ными и антидотная терапия становится основным способом детоксикации.

Во-вторых, основное место в лечении хронических отрав­лений занимают препараты, воздействующие на поступив­ший в организм ксенобиотик и продукты его метаболизма, т.е.проводится своеобразная химиотерапия, направленная на токсический агент.

**Классификация антидотов (противоядий)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Противоядия** | Токсические вещества |
| Химические (токсикотропные) противоядия | |
| Контактного действия: |  |
| Кислоты | Щелочи |
| сорбенты для внутривенного применения (карболен, уголь активный и пр.) | Все, кроме цианидов, железа, ли­тия, малатиона, ДДТ |
| аскорбиновая кислота | Перманганат калия |
| энтеродез | Все, кроме металлов |
| Парентерального действия: |  |
| протамин-сульфат | Гепарин |
| Гемодез |  |
| комплексоны (ЭДТА, купренил) | Тяжелые металлы (свинец, медь) |
| Биохимические (токсикокинетические) противоядия | |
| метиленовая синь, амилнитрит,  нитрит натрия | Цианиды (циан-метгемоглобин) |
| липоевая кислота | Аманитин (яд бледной поганки) |
| витамин B6 | Изониазид (фтивазид) |
| унитиол, тиосульфат натрия | Тяжелые металлы (ртуть, медь) |
| этиловый алкоголь | Метиловый спирт, этиленгликоль |
| Налорфин | Морфин, омнопон, бенздиазепины |
| оксимы (дипироксим, диэтексим) | Фосфорорганические соединения |
| Цитохром | Окись углерода |
| Токоферол (ионол, дибунол) | Дихлорэтан, четыреххлористый углерод |
| Фенобарбитал | Фосфорорганические соединения, динитрофенол |
| левомицетин | Дихлорэтан |
| гипербарическая оксигенация | Окись углерода |
| **Фармакологические (симптоматические) антагонисты** |  |
| атропин |  |
| физостигмин (эзерин) кофеин, камфора глюкагон |  |
| Фосфакол, пилокарпин, фосфор-органические соединения и др. Атропин, амитриптилин Барбитураты Инсулин |  |
| Антитоксическая иммунотерапия | |
| противозмеиная сыворотка | Змеиный яд |
| противокаракуртовая сыворотка | Яд каракурта |
| антидигоксин (сыворотка) | Дигоксин, дигитоксин |

В составе химиотерапии следует выделить специфиче­ские средства антидотной детоксикации и препараты для неспецифической патогенетической и симптоматической те­рапии.

К первой группе относятся комплексобразующие соединения — соли аминоалкилполикарбоновых кислот (тетацин и пентацин), эффективные при отравлениях свинцом, мар­ганцем, никелем, кадмием и соли аминоалкилполифосфоновых кислот (фосфицин и пентафосцин), ускоряющие вы­ведение бериллия, урана, свинца.

Кроме того, указанные выше дитиолы (унитиол, сукцимер, Д-пеницилламин) проявляют свои защитные свойства при хронических отравлениях ртутью, мышьяком, свинцом, кадмием.

В действии всех комплексобразующих соединений есть много общего, связанного с их избирательной способ­ностью хелатировать (захватывать и удалять) в связанном виде с мочой многие токсичные металлы и металлоиды. Их применяют длительно (1—2 мес) повторными курсами, что ведет к уменьшению содержания этих веществ в организме и симптоматики отравления.

Ко второй группе относятся многочисленные лекарствен­ные средства, широко применяемые для общей дезинтоксикационной терапии при различных заболеваниях. Так, курсы лечения аскорбиновой кислотой уменьшают проявление ток­сического действия некоторых металлов — свинца, хрома, ванадия; витаминов группы В с глюкозой — хлорированных углеводородов и др.

При марганцевой интоксикации с синдромом паркинсо­низма успешно применяется 2-ДОФА, в результате чего усиливается образование норадреналина у больных, улуч­шаются мышечный тонус, походка, речь.

Особенностью клинического применения этих лекарств также является необходимость их длительного использова­ния повторными курсами.

*Глава 9*

**ОСОБЕННОСТИ РЕАНИМАЦИИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ. ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОТРАВЛЕНИЙ**

**9.1. ПРОБЛЕМА ОБРАТИМОСТИ НАРУШЕННЫХ ФУНКЦИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ**

В клинической токсикологии под «необратимостью» пони­мают ту фазу тяжелого токсического поражения организма, при которой реанимационная помощь оказывается неэффективной. Это состояние наступает при крайнем нарушении обменных процессов в организме с развитием выраженной функциональной и морфологической недостаточности орга­нов. Этим определяется современная «метаболическая реа­нимация» организма, органа и клетки как основной принцип лечения терминальных состояний при острых отравлениях.

Ведущей причиной нарушения жизнедеятельности и ги­бели клеток при отравлениях является прямое токсическое повреждение клеточных и мембранных структур. При этом возникают так называемые болезни мембран, в патогенезе которых различают три основные причины: 1) нарушение мембран собственной фосфолипазой, которая активируется ионами кальция при тяжелой гипоксии; 2) развивающееся при острых отравлениях перекисное окисление, которое акти­визируется ионами двухвалентного железа, кислородом, хло­рированными углеводородами, свободным гемоглобином; 3) «механическое», в частности, осмотическое повреждение, например при отравлениях этиленгликолем и щавелевой кислотой. Существенна роль в повреждении мембран им­мунных механизмов, вследствие воздействия антител, обра­зующихся в организме в ответ на внедрение органических соединений, вступающих в тесную связь с белками плазмы (сердечные гликозиды, барбитураты и др.).

Прямое токсическое поражение клеточных мембран и кле­точного метаболизма ведет к глубоким изменениям специ­фических функций тканей — регулирующей (при поражении нервной системы), сократительной (при поражении миокар­да), антитоксической (при поражении печени), выдели­тельной (при поражении почек) и др. Сочетаннос нарушение указанных функций препятствует полному проявлению ком­пенсаторных реакций, которые осуществляются, как прави­ло, в результате усиления деятельности сопряженных с по­раженным органом систем организма. В этих условиях состояние необратимости развивается быстро, что обуслов­ливает высокую летальность при тяжелых формах отравле­ний именно в первые сутки, достигающую даже в послед­ние годы 20—25% всех летальных исходов, при данной пато­логии.

С клинической точки зрения состояние необратимости при острых отравлениях конкретно реализуется грубыми нарушениями функций мозга, сердечно-сосудистой систе­мы, дыхания и других органов и систем.

На токсикогенной стадии отравления, характеризующей­ся внедрением токсического вещества и его максимальной концентрацией в организме, больные умирают от резкого угнетения функции ЦНС, декомпенсации систем кровооб­ращения и дыхания. Это подтверждается отчетливой кор­реляцией смертельного исхода с коматозным состоянием, торпидной фазой токсического шока, отеком легких, пара­личом дыхательного центра, параличом или гипертонусом дыхательной мускулатуры. С 4-х суток после отравления на соматогенной стадии причиной смерти могут быть пневмо­ния, токсическая гепатопатия, с развитием острой пече­ночной недостаточности, острая почечная недостаточность, токсическая энцефалопатия, острая сердечно-сосудистая не­достаточность (вторичный соматогенный коллапс).

Таким образом, смерть при острых отравлениях обуслов­лена сочетаниями патологических синдромов, которые непо­средственно или косвенно участвуют в процессе умирания. Основная задача врача своевременное выявление и на­правленное лечение ведущих патологических синдромов, отравления, непосредственно влияющих на танатогенез и профилактика их опасных сочетаний.

Для шоковых состояний химической этиологии харак­терны те же основные патологические сдвиги гомеостаза, что и при других видах шока, но с особенностями, обуслов­ленными специфическим действием токсического вещества. Например, выраженный болевой синдром и плазмопотеря при отравлениях кислотами и щелочами определяют токсический шок, подобный ожоговому. Однако при химических ожогах пищеварительного тракта часто обнаруживаются резорбтивное действие химического агента, раннее наруше­ние функций желудочно-кишечного тракта, в первую очередь барьерной, и другие специфические факторы. При распространенных отравлениях уксусной эссенцией в клинической картине шока могут преобладать симптомы, связанные с ацидозом, гемолизом, токсической коагулопатией, нарушением процесса переокисления липидов, и другие , проявления резорбтивного эффекта, формирующее в конеч­ном счете необратимость.

При развитии необратимости большое значение имеют нарушения барьерной функции желудочно-кишечного трак­та, они вызывают бактериальный эндотоксикоз и массивное поступление в печень продуктов ожоговой деструкции тка­ней. Важным фактором является выделение эндотоксина грамотрицательными бактериями кишечной флоры вслед­ствие нарушения барьерной функции кишечной стенки. Эти процессы обусловливают развитие необратимого со­стояния и при токсическом шоке, вызванном действием ки­слот и щелочей.

В патогенезе шоковых состояний при отравлении снот­ворными и другими психофармакологическими средствами большую роль играет угнетение окислительного фосфорилирования в митохондриях с разобщением процессов окис­ления и синтеза АТФ. Весьма вероятно, что этот механизм лежит в основе необратимости при данной патологии. При использовании современных методов ускоренного очищения организма развивается вторичная гипоксия, когда потреб­ность «освобожденного» от этих ядов мозга в кислороде не соответствует возможностям нарушенной микроциркуляции. Появление диссеминированных очагов некроза в ЦНС определяет состояние необратимости.

Изменения функции внутриклеточных ферментов и струк­турных белков могут стать причиной органной необрати­мости при отравлениях соединениями тяжелых металлов и мышьяка. Наиболее страдают паренхиматозные органы, особенно почки, и включаются в развитие необратимости нарастанием эндогенной азотемической интоксикации. Необ­ратимое токсическое поражение клеток печени характерно для тяжелых отравлений хлорированными углеводородами, в частности четыреххлористым углеродом.

Экзотоксический шок часто сопровождается поражением легких, которое на более поздней соматогенной стадии может привести к необратимости при развитии распростра­ненной пневмонии и дыхательной недостаточности. Более 60% всех случаев смерти, больных с различными видами острых отравлений на 3-й сутки и в последующем связано с пневмонией. Пневмония начинается на ранней токсикогенной стадии тяжелых отравлений как проявление синдро­ма «шокового легкого», в основе которого лежат наруше­ния микроциркуляции.

Таким образом, началом формирования необратимости во многих органах и системах организма при острых отравле­ниях становится экзотоксический шок. Это отражает глу­бокие изменения центральной и регионарной гемодинамики, которые приводят к летальному исходу в результате пнев­монии, острой недостаточности печени и почек и смерти мозга.

Своевременная детоксикация и коррекция патологических нарушений в организме при экзотоксическом шоке остают­ся основным путем профилактики необратимости при острых отравлениях. Основные лечебные мероприятия по профилак­тике и лечению этого состояния:

1. Мероприятия, направленные на восстановление цент­ральной и регионарной гемодинамики, микроциркуляции и клеточного метаболизма. Это прежде всего восстановление объема циркулирующей крови, сердечного выброса и нор­мального уровня центрального венозного и артериального давления, коррекция сдвигов КОС и реологических нару­шений, фармакологическое противодействие гиперкатехоламинемии и реполяризация клеток гипертоническим раство­ром глюкозы с инсулином и хлоридом калия.

2. Восстановление и поддержание адекватного внешнего дыхания (интубация, трахеостомия, ИВЛ, оксигенотерапия, дегидратация, гепаринотерапия, антибиотикотерапия, иммуностимуляция).

3. Сохранение жизнеспособности ЦНС при гипоксии и токсическом отеке (краниоцеребральная гипотермия, ГБО, люмбальная пункция, ГОМК, миорелаксанты, транкви­лизаторы).

4. Восстановление и поддержание функции печени и по­чек (инфузионная терапия, лимфосорбция, гемодиафильтрация и др.).

5. Применение противоядий (антидотов). Непременным условием эффективности всех указанных выше лечебных мероприятий является успешное проведение в ранней токсикогенной стадии острых отравлений меро­приятий по ускоренному очищению организма от токсиче­ского вещества.

Таким образом, для предотвращения необратимого состояния при тяжелых экзогенных интоксикациях необходимо комплексное лечение (этиотропное и патогенетическое). Эффективность комплексного лечения заметно повышается при его применении в первые часы токсикогенной стадии. Требуется большая осторожность при определении состо­яния необратимости в клинической практике. При терми­нальных состояниях невозможно определить, развилась не­обратимость или нет. Достоверных тестов необратимости на организменном уровне нет, а современное комплексное лечение в ряде случаев позволяет выводить больного из состояния, которое на первый взгляд кажется необратимым.

**9.2. ОСОБЕННОСТИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**

**В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

Особенности реанимации при тяжелых острых отравле­ниях заключаются в одновременном проведении искусствен­ной детоксикации и неспецифической интенсивной терапии, направленной на поддержание функций того органа или си­стемы организма, которые преимущественно поражаются данным токсическим веществом в связи с его «избиратель­ной токсичностью».

На токсикогенной стадии острых отравлений наибольшее значение имеет ранняя детоксикация (форсированный диурез, методу диализа, сорбции, антидотная терапия) как этиотропиое лечение, наиболее эффективное при учете токсикокинетических особенностей яда. Однако для ее успешного осуществления необходима энергичная комп­лексная терапия экзотоксического шока.

На соматогенной стадии острых отравлений преимущест­венное значение приобретает неспецифическая интенсивная терапия, направленная на коррекцию развившихся нару­шений гомеостаза, которая оказывается более эффективной при учете токсикодинамических особенностей токсического вещества, вызвавшего отравление. Большее место зани­мают искусственная детоксикация, борьба с эндогенным токсикозом вследствие нарушения функции печени, почек, тяжелой гипоксии и инфекционных осложнений (пневмония, сепсис).

Следует учитывать, что в процессе химической травмы всегда обнаруживается сочетание саногенетических и пато­генетических реакций, которые на различных этапах отрав­ления могут значительно изменять свое содержание. На­пример, централизация кровообращения или гипокоагуляция и фибринолиз уже на ранней токсикогенной стадии часто становятся патогенетическими и требуют неотложного корригирующего лечения.

Если содержание и эффективность проводимой симпто­матической терапии во многом зависят от квалификации врача в области общей реаниматологии, то выбор и эффек­тивность способов детоксикации полностью определяются токсикологической подготовкой врача и возможностями специализированного токсикологического отделения.

**9.3. ОСОБЕННОСТИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**

Особенности реанимации и интенсивной терапии у детей связаны с количественными и качественными различиями организмов взрослого и ребенка. Для раннего детского воз­раста характерны особенности метаболических процессов, в частности водно-солевого обмена, повышенная проницае­мость мембран, в частности гематоэнцефалического барьера и эндотелия кровеносных сосудов, особая нервная и гумо­ральная регуляция функций сердечно-сосудистой системы и выделительных органов (печень, почки).

Мнение о несовершенстве детского организма и его низ­кой толерантности к ядам как причине более тяжелого кли­нического течения отравлений у детей принципиально неправильно.

Хорошо известна повышенная толерантность организма в раннем неонатальном периоде к многим ядам, возбуж­дающим ЦНС (стрихнин) или приобретающим токсичность в результате летального синтеза из-за недостаточного развития у детей некоторых ферментных систем (фосфор-органические вещества, метиловый спирт, этиленгликоль и др.). Почечный клиренс выше у детей для большинства водорастворимых ядов. Вместе с тем более тяжелое тече­ние отравлений у детей обусловлено рядом причин. Во-первых, более 90% всех отравлений в детском возрасте вызвано лекарствами психотропного действия, угнетающи­ми вегетативные функции ЦНС, толерантность к которым у детей раннего возраста заметно снижена. Дети лишены спе­цифической и неспецифической толерантности к ядам нарко­тического действия (барбитураты, алкоголь, наркотики и др.), в связи с чем клиническая картина отравления с преобладанием оглушенности и комы развивается значи­тельно быстрее.

Во-вторых, отравления у детей бывают случайными, происходят незаметно для родителей, госпитализация за­держивается. Лечебные мероприятия начинаются с длитель­ным пространственно-временным запаздыванием.

В-третьих, у детей сильнее соматогенные реакции на химическую травму, вследствие повышенной реактивности детского организма и более быстрого развития осложне­ний, например токсического отека мозга, синдрома эндоген­ной катехоламинной интоксикации.

Лечебные мероприятия у детей не имеют принципиаль­ных отличий от комплексного метода борьбы с отравления­ми. Основное внимание должно быть направлено на возмож­но более быстрое и эффективное удаление яда из организма с помощью очищения желудочно-кишечного тракта и искусственной детоксикации (гемо- и перитонеальный диализ, гемосорбция, операция замещения крови).

В связи с анатомо-физиологическими особенностями у маленьких детей предпочтение отдается операции замеще­ния крови как наиболее доступному и достаточно эффектив­ному способу детоксикации с обязательным переливанием плазмозаменителей (полиглюкин, гемодез) не менее 25— 30% всего объема инфузии.

Специфическая терапия с помощью антидотных средств основана на общепринятых показаниях со строгим соблю­дением возрастной дозировки лекарств.

Инфузионная терапия и другие симптоматические лечеб­ные мероприятия не имеют особенностей, кроме поправок на возраст и массу тела больного. Требуется более тщатель­ный лабораторный контроль электролитов крови и КОС при форсированном диурезе и длительной аппаратной ИВЛ.

Лечение детей с острыми отравлениями следует про­водить в детских реанимационных отделениях.

**9.4. ОСОБЕННОСТИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ**

В пожилом и старческом возрасте вследствие сниже­ния адаптационных возможностей организма клиническое течение отравлений приобретает некоторые особенности, влияющие на исход заболевания и содержание интенсивной терапии [Е.А. Лужников и др., 1985; Э.Э. Горин, 1987].

Обращают на себя внимание более медленное и вя­лое развитие основных патологических синдромов острых отравлений, увеличение осложнений, присоединение интеркуррентных и обострение хронических заболеваний. Напри­мер, пневмония у больных пожилого и старческого возра­ста наблюдается в 2 раза чаще, чем у молодых, а острая сердечно-сосудистая недостаточность на соматогенной стадии отравлений (вторичный соматогенный коллапс) у пожилых развивается в 3 раза чаще. Выздоровление боль­ных замедлено, заболевания у них чаще становятся хро­ническими (химические ожоги пищевода и желудка, ток­сическая гепато- и нефропатия).

Таблица 15

**Изменение критического и необратимого уровней основных токсических веществ в крови в зависимости от возраста** (по *Э. Э. Горину, 1987)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Токсическое вещество, мкг/мл крови | Возраст, годы | | | | | | |
| до 20 | 21—30 | 31—40 | 41—50 | 51—60 | 61—70 | 71 и старше |
| Карбофос |  |  |  |  |  |  |  |
| критический уровень | 0,33 | 1,25 | 0,38 | 0,10 | 0,07 | 0,05 | 0,05 |
| необратимый уровень | 1,51 | 2,31 | 1,85 | 1,21 | 1,21 | 0,51 | 0,50 |
| Хлорофос |  |  |  |  |  |  |  |
| критический уровень необратимый уровень | 1,8  8,51 | 2,51 9,01 | 1,6 7,51 | 0,61 5,61 | 0,51 2,01 | 0,45 1,81 | 0,11 0,41 |
| Фенобарбитал |  |  |  |  |  |  |  |
| критический уровень | 39,8 | 49,6 | 50,0 | 41,2 | 30,9 | 31,1 | 24,1 |
| необратимый уровень | 195,0 | 209,5 | 181,6 | 170,0 | 93,2 | 60,0 | 61,2 |
| Дихлорэтан |  |  |  |  |  |  |  |
| критический уровень | 8,3 | 37,9 | 20,7 | 17,2 | Следы | Следы | Следы |
| необратимый уровень | 210,8 | 165,1 | 114,7 | 111,0 | 77,0 | 72,4 | 45,3 |
| Уксусная кислота |  |  |  |  |  |  |  |
| Концентрация свободного гемоглобина в плазме, мг/мл |  |  |  |  |  |  |  |
| критический уровень | 10,5 | 10,1 | 7,9 | 5,4 | 4,95 | 4,2 | 2,1 |
| необратимый уровень | 27,8 | 29,7 | 25,1 | 18,0 | 13,1 | 15,2 | 11,2 |

Вместе с тем у пожилых и престарелых острые стрессо­вые состояния в ответ на химическую травму возникают значительно реже и в более поздние сроки. Например, экзотоксический шок при отравлении прижигающими жид­костями в нашей клинике наблюдался только у 10,2% боль­ных старшего возраста по сравнению с 17,6% у молодых. Особое внимание следует уделять снижению толерантности больных пожилого возраста к различным токсическим ве­ществам, о чем свидетельствует резкое снижение значений критического и необратимого уровней токсических веществ в крови (табл. 15).

Лечение больных пожилого возраста требует индиви­дуального подхода, в первую очередь это касается инфузионной терапии. Излишнее введение жидкости весьма опас­но в связи с развитием гипергидратации и отека легких, полостных и периферических отеков и других признаков не­достаточности кровообращения. Это вызвано снижением компенсаторных возможностей миокарда, фильтрационной способности почек и др. Повышение центрального венозного давления до 105—110 мм вод. ст. у людей пожилого возра­ста служит признаком гипергидратации. Необходим тща­тельный контроль основных показателей центральной и периферической гемодинамики, КОС и осмотического со­стояния, содержания основных электролитов в плазме, по­часового диуреза и массы тела больных.

Инфузия лекарственных препаратов в первые 2—3 ч после отравления проводится со скоростью 5—б мл/мин, затем при возрастании диуреза и снижении центрального венозного давления ее можно увеличить до 15—20 мл/мин с таким расчетом, чтобы центральное венозное давление оставалось на уровне 80—90 мм вод. ст.

При выборе диуретиков предпочтение отдается фуросемиду, который вводят по 50—80 мг через час 3—4 раза, что позволяет сохранить стабильный почасовой диурез (300—500 мл) и удовлетворительный суточный (4—5 л). В раствор электролитов необходимо добавлять 20 мл панангина или аспаркама в сочетании с сердечными гликозидами (0,5 мл 0,05% раствора строфантина К) 2—3 раза в сутки, что позволит избежать сердечной недостаточности.

Из методов внепочечного очищения организма у пожи­лых больных наиболее приемлем перитонеальный диализ, который не вызывает заметных нарушений гемодинамики при технически правильном выполнении.

Объем одновременно вводимого в брюшную полость диализирующего раствора не должен превышать 1,5 л, а больным в коматозном состоянии на все время операции необходима аппаратная ИВЛ. Задержку жидкости в брюш­ной полости предотвращают повышением содержания глюкозы (на 20—30%) в диализирующей жидкости.

Все другие методы искусственной детоксикации приме­няются как методы выбора при значительно меньшей (приблизительно в 10 раз) концентрации ядов в крови.

Симптоматическая лекарственная терапия у пожилых больных требует особой осторожности и учета индивидуаль­ной переносимости.

***Глава 10***

**ОРГАНИЗАЦИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ. ВРАЧЕБНО-ТРУДОВАЯ ЭКСПЕРТИЗА И РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ. ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ЭТИКИ И ДЕОНТОЛОГИИ. ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

**10.1. ОРГАНИЗАЦИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ СЛУЖБЫ**

Для квалифицированного лечения больных с острыми отрав­лениями нужны специально обученный медицинский пер­сонал и соответствующее оборудование. Необходима ши­рокая информация о токсических свойствах различных химических препаратов и методах борьбы с химическими болезнями. Для проведения профилактической работы необ­ходимо изучать эпидемиологию острых отравлений. Сло­жилась организационная форма специализированной помо­щи — центр лечения острых отравлений 4 основных типов.

1. Информационные центры, дающие справки о токси­ческом действии различных химических препаратов и ме­тодах лечения отравлений ими. В США более 600 таких центров.

2. Клинические центры, предназначенные для специали­зированного лечения больных с острыми отравлениями. Они организованы преимущественно в Европе.

3. Централизованные лаборатории, которые производят химико-токсикологические анализы для различных больниц города (Лондон).

4. Научно-исследовательские лечебные центры объеди­няют информационную, лечебную и лабораторную службы, проводят научно-исследовательскую работу в области кли­нической токсикологии. Примером таких учреждений яв­ляются Всесоюзный центр по лечению острых отравлений в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Мо­сква), Токсикологический центр в НИИ скорой помощи им. Н. И. Пирогова (София, Болгария) и Парижский центр по борьбе с отравлениями в больнице Ф. Видаля (Париж, Франция).

Первое специализированное клиническое отделение для лечения больных с отравлениями было создано в 1949 г. в Копенгагене (Дания) в городской психиатрической боль­нице и предназначалось в основном для лечения острых отравлений наркотическими и снотворными средствами. Опыт работы этого центра показал, что в специализирован­ных отделениях значительно снижается летальность при данной патологии (с 12% в 1948 г. до 1,7% в 1958 г). В дальнейшем подобные центры создаются практически во всех странах Западной Европы.

В нашей стране организация специализированной службы при острых отравлениях началась с догоспитального этапа, когда в 1961 г. на Московской станции скорой ме­дицинской помощи была создана первая токсикологическая бригада в составе врача и двух фельдшеров. Она обслужи­вала тяжелые случаи острых отравлений в Москве и выезжа­ла на консультации в различные лечебные учреждения города.

Первый опыт работы этой бригады показал, что при­ближение квалифицированной помощи к месту происшест­вия имеет большое значение, так как исход отравления часто зависит от объема и качества проводимых здесь ле­чебных мероприятий. Например, летальность при отравле­ниях фосфорорганическими инсектицидами среди больных, доставленных в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифо­совского (1966) специализированной бригадой, составила 12,4%, а среди доставленных линейными бригадами — 39,1%.

В дальнейшем подобные специализированные бригады скорой медицинской помощи были созданы во многих городах нашей страны (Ленинград, Киев, Челябинск, Ижевск и др.) и успешно работают до настоящего времени.

Возросшие возможности современной клинической токсикологии в плане искусственной детоксикации организма обусловливают определенные особенности специализиро­ванной стационарной помощи при отравлениях, практически невыполнимой в обычном терапевтическом стационаре.

Первый в нашей стране Центр по лечению отравлений был организован в Московском НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского на базе терапевтической кли­ники в 1963 г. (П.Л. Сухинин, В.Н. Дагаев, Е.А. Лужни­ков) . Сотрудники центра разрабатывают и внедряют в кли­ническую практику (новые методы реанимации, интенсив­ной терапии и искусственной детоксикации при тяжелых острых отравлениях, а также организуют специализированные отделения токсикологического профиля в нашей стране. В 1964 г. создается Центр по лечению острых отрав­лений у детей на базе Московской городской детской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова (Ю.Ф. Иса­ков, Я.М. Луцкий, Ю.О. Радилов и др.).

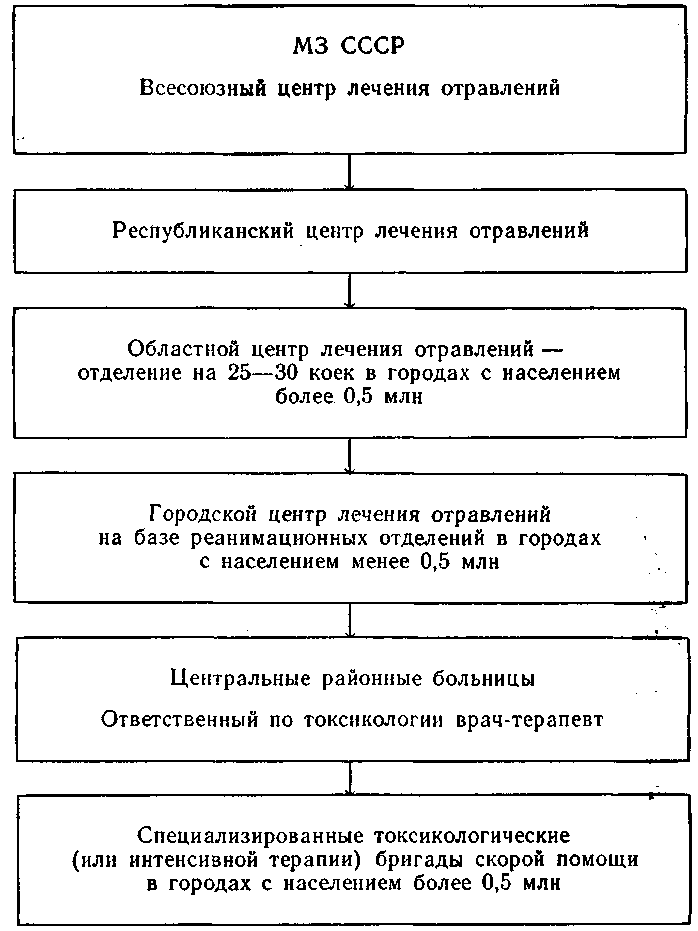
В 1966 г. организована специализированная медицин­ская служба в Ленинграде в составе городского токси­кологического центра (на базе больницы скорой помощи № 10) и специальная бригада скорой помощи. В том же году в Алма-Ате создан Республиканский организационно-методический центр по борьбе с острыми отравлениями и эндогенными интоксикациями (О.С. Глозман, В.П. Челмакина, В.И. Немолчев и др.).

Первый опыт работы специализированных центров по лечению отравлений совместно с профильными бригадами скорой помощи показал их высокую эффективность. На­пример, в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского за первые 10 лет работы (1964—1973) летальность при острых отравлениях снотворными и другими медикамен­тозными средствами была снижена в 2 раза, а при отравле­нии алкоголем и его суррогатами — в 3 раза. Леталь­ность при отравлениях у детей в московской больнице № 13 была снижена с 4 до 0,3%.

В 1970 г. организуется Республиканский (МЗ РСФСР) центр (на базе научного отделения по лечению отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского) и 13 областных центров (отделений) по лечению отравлений, которые стали осуществлять организационно-методиче­скую работу по борьбе с данной патологией на обслужи­ваемой территории. В 1985 г. на базе НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского и ЦОЛИУВ образован Все­союзный научный центр лечения отравлений, а также организована первая в стране кафедра клинической ток­сикологии. В ближайшие годы планируется организовать специальные отделения для больных с острыми отравле­ниями во всех административных центрах союзных рес­публик и в городах с населением 500 тыс. и более. Одновре­менно начаты постоянные специализация и усовершенство­вание врачей по клинической токсикологии. В городе с на­селением менее 500 тыс. больные с острыми отравлениями должны госпитализироваться в реанимационное отделение больницы скорой помощи (или городской больницы), где 3—4 врача прошли специализацию по клинической ток­сикологии и есть оборудование для искусственной детоксикации (гемосорбция, гемодиализ и др.).

Потребность городского населения; в реанимационных койках для больных с острыми отравлениями составляет 2,16 ±0,14 на 10 тыс. (при средней длительности интен­сивной терапии 4,6 дня) [Симонян К.Т., 1976].

**Схема организации специализированной помощи при острых отравлениях**



В сельской местности в каждой центральной районной больнице должен быть выделен врач (анестезиолог или те­рапевт), ответственный за лечение больных с острыми отравлениями, который прошел соответствующую специализацию. Он осуществляет постоянную информационную и консультативную связь с областным центром лечения отравлений. Общую координацию работы всех звеньев специализированной помощи в республике (области) обе­спечивает внештатный главный республиканский (област­ной) токсиколог-клиницист.

Лечение острых отравлений у детей осуществляется в реанимационных отделениях детских городских больниц. При необходимости дети с тяжелыми отравлениями кон­сультируются сотрудниками республиканского (областного) центра лечения отравлений.

**10.2. ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ ДЛЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ**

Положение об отделении для больных с острыми отравле­ниями утверждено МЗ СССР (приказ № 475 от 06.05.80 г.). Отделение организуется в городах с населением более 500 тыс. в составе республиканской (краевой, областной) или крупной многопрофильной городской больницы и рас­считано на 25 коек и более. Это отделение выполняет функции республиканского (краевого, областного) центра по лечению острых отравлений.

Отделение имеет палаты реанимации и интенсивной те­рапии, общие палаты для реабилитации больных, хирурги­ческую операционную для искусственной детоксикации организма (гемодиализ, гемосорбция и др.). Кроме того, в больнице, где есть отделение для больных с отравлениями, осуществляется химико-токсикологическая диагностика ост­рых отравлений в специальной лаборатории или в общей биохимической лаборатории больницы.

Отравление часто сопровождается временным расстройст­вом сознания, поэтому отделение оборудуется так же, как стационар психиатрического профиля.

Госпитализация в отделение для больных с острыми от­равлениями проводится по следующим показаниям:

— экзогенные отравления химическими веществами (меди­каменты, средства бытовой химии, промышленные вещества, инсектициды и др.);

— отравления животными ядами (укусы насекомых, змеями, рыбами и др.);

— отравления растительными ядами (цикута, грибы и др.);

— алкогольная кома;

— осложнения экзогенных отравлений (острая печеночная и почечная недостаточность, кровотечения и др.).

Сотрудники отделения для больных с острыми отравле­ниями обеспечивают организацию и проведение лечения и профилактики острых отравлений в республике, крае, облас­ти, городе, оказание консультативной помощи лечебно-про­филактическим учреждениям на обслуживаемой террито­рии, а также организационно-методическое руководство ими.

При выполнении функций межобластного центра в при­крепленных областях осуществляется организационно-ме­тодическое руководство.

В соответствии с поставленными задачами на отделение возлагаются следующие функции:

— обеспечение специализированной помощи при острых отравлениях с использованием современных методов диаг­ностики и лечения;

— оказание консультативной помощи по вопросам профи­лактики, диагностики и лечения острых отравлений органам и учреждениям здравоохранения, практическим врачам, а также отдельным гражданам в любое время суток (по телефону, путем выезда специалистов на место происшествия, особенно в случаях массовых отравлений, и т. д.);

— обеспечение преемственности в ведении больных с пси­хическими расстройствами;

— широкое внедрение в практику новых методов лечения и профилактики острых отравлений на основе последних до­стижений медицинской науки и техники, а также передово­го опыта работы отделений по лечению острых отравлений;

— разработка и проведение профилактики всех видов ост­рых отравлений;

— сбор информации по проблеме острых отравлений (созда­ние и систематическое пополнение картотеки, содержащей сведения о токсичности различных химических препаратов и лекарственных средств, о симптомах, лечении и профилак­тике отравлений);

— повышение квалификации врачей отделения и врачей обслуживаемых территорий по клинической токсикологии (проведение конференций, декадников и др.);

— осуществление постоянной связи с санитарно-эпидемио-логическими станциями, с бюро судебно-медицинской экспертизы республики, края, области, другими отделениями (центрами) для больных с острыми отравлениями, а также проведение совместно с домом санитарного просвещения санитарно-просветительной работы среди населения по пре­дупреждению острых отравлений;

— организация и оказание консультативной помощи боль­ным с острыми отравлениями совместно с кафедрами меди­цинских институтов, институтов усовершенствования вра­чей, научно-исследовательскими институтами;

— учет статистических материалов о распространенности данной патологии на прикрепленной территории, их анализ и представление отчетности в соответствии с установленными положениями.

Заведующий отделением для больных с острыми отравле­ниями руководствуется в своей работе Положением об областной (республиканской, краевой) или о городской больнице, Положением об отделении и другими официаль­ными документами, утвержденными МЗ СССР, министерст­вами здравоохранения союзных республик, а также указа­ниями главного врача больницы и его заместителя по медицинской части.

Штатные нормативы медицинского персонала отделений для больных с острыми отравлениями представлены в приложении к приказу МЗ СССР № 475 от 06.05.80 г.

Центры по лечению отравлений должны иметь следую­щее лечебно-диагностическое оборудование:

1) для борьбы с нарушениями дыхания — объемные респираторы (РО-2, РО-5), .аппараты типа «Амбу», фибро-бронхоскопы, набор интубационных трубок, воздуховоды, аппараты для ингаляций и др.

2) для борьбы с нарушениями гемодинамики — дефибриллятор, электростимулятор, мониторные установки для постоянного контроля пульса, давления, дыхания и др.;

3) для искусственной детоксикации — аппараты «искус­ственная почка» (типа «Травенол» и др.), аппараты для гемосорбции, перитонеального диализа;

4) для борьбы с желудочно-кишечными кровотечения­ми — аппарат локальной гипотермии желудка, для лечения токсического отека мозга — аппарат для краниоцеребральной гипотермии;

5) диагностическое оборудование (см. гл. 3). Наиболее правильна организация центров по лечению отравлений на базе многопрофильных больниц скорой медицинской помощи (например в Ленинграде, Свердловске, Ростове-на-Дону) или крупных республиканских (област­ных) больниц (Воронеж, Волгоград). Это определяется прежде всего наличием в крупных стационарах различных смежных служб (терапевтические, хирургические, невроло­гические и другие отделения), что дает возможность быстро провести дифференциальную диагностику с привлечением соответствующих специалистов в неясных случаях.

Кроме того, с помощью сотрудников хирургических отде­лений в операционной легче осуществлять современные хирургические методы детоксикации и реанимации (бужирование и катетеризация пупочной вены, катетеризация груд­ного лимфатического протока и др.).

Крупная больница всегда может разместить много боль­ных при массовых отравлениях.

Большое значение для успешного функционирования центра по лечению отравлений имеют тесный контакт со службой скорой помощи и преемственность в работе, по­стоянная информация врачей догоспитального этапа о новых методах диагностики и лечения отравлений, повышение их квалификации на рабочих местах в клиническом отделении центра, совместное обсуждение диагностических и лечебных ошибок.

В крупных городах с населением более 500 тыс. реко­мендуется создание специализированных бригад скорой помощи: токсикологических или интенсивной терапии. В ос­нащение этих бригад, кроме табельного оборудования и медикаментов, должны входить электрокардиограф, дефибриллятор, электростимулятор, дополнительные дыхатель­ные аппараты типа РП-2 и «Амбу», дополнительный набор противоядий (унинтол, атропин, метиленовый синий и др.). Опыт работы токсикологической бригады «Реанимобиль» НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского свидетель­ствует о возможности широкого применения гемосорбции на догоспитальном этапе, что позволяет значительно улучшить результаты лечения тяжелых экзогенных отравлений.

**10.3. ВРАЧЕБНО-ТРУДОВАЯ ЭКСПЕРТИЗА, ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ**

Острые экзогенные отравления в нашей стране, как пра­вило, возникают вследствие несчастного случая в быту.

Пострадавшим с острым отравлением больничный лист выдается с 6-го дня временной нетрудоспособности, а на первые 5 календарных дней со дня обращения за медицин­ской помощью оформляется справка по форме № 295а.

При производственном отравлении, подтвержденном документами о несчастном случае на производстве, с перво­го дня выдается листок нетрудоспособности.

С первого дня оформляется листок нетрудоспособности и в случае бытового отравления страдающих психическим заболеванием (по заключению психиатра).

Если острому отравлению сопутствует алкогольное опья­нение, то в течение всего срока временной нетрудоспособ­ности выдается листок нетрудоспособности по форме № 54.

Сведения о состоянии алкогольного опьянения и его степени детально фиксируются в стационарной истории бо­лезни или амбулаторной карте. Алкогольное опьянение врач констатирует на основании клинических проявлений и органолептических данных.

Для объективного подтверждения употребления алкоголя желательно определять концентрацию этанола в крови, моче. При невозможности лабораторной диагностики и в кон­фликтной ситуации для установления приема алкоголя врач представляет пациента заведующему отделением или другим сотрудникам.

Сроки временной нетрудоспособности при различных экзогенных отравлениях зависят от вида и тяжести интокси­кации, течения заболевания, сроков обращения за специали­зированной помощью, возникших осложнений. Большое зна­чение имеют реактивность организма, возраст больного, сопутствующие заболевания, которые нередко отягощают основной патологический процесс. На продолжительность временной нетрудоспособности влияют профессия и условия труда. В среднем при неосложненных легких и среднетяжелых отравлениях нарушенные функции полностью восста­навливаются в течение 10—25 сут, при тяжелых отравле­ниях временная нетрудоспособность может составлять 2— 4 мес и более.

Как правило, больные с острыми экзогенными отравле­ниями находятся в стационаре до полного выздоровления, но в ряде случаев показано дальнейшее амбулаторное лечение.

Одним из наиболее частых осложнений экзогенных токси­козов является острая пневмония, лечение которой обычно проводится в стационаре до выздоровления. Иногда больные выписываются с так называемыми остаточными явлениями воспалительного процесса в легочной ткани, с незначитель­ными гематологическими изменениями, субфебрильной темпе­ратурой тела, общей астенизацией. Эти изменения и их выраженность определяют сроки последующего лечения больных в поликлинике и соответственно продолжительность временной нетрудоспособности.

В продолжении лечения в поликлинике нуждаются боль­ные с остаточными явлениями постожогового эзофагита и гастрита.

Вопрос о трудоспособности больных психическими забо­леваниями после острого отравления и лечения в стациона­ре решает психоневролог, исходя из установленных правил и психического статуса больных.

Диспансерному наблюдению подлежат лица, перенесшие острые отравления фосфорорганическими соединениями, химические ожоги пищеварительного тракта, отравления нефро- и гепатотоксическими веществами, пневмонию.

На особом учете должны находиться лица, совершившие повторные суицидальные попытки (чаще всего это больные с пограничными психопатологическими состояниями).

Для больных, перенесших острые отравления веществами прижигающего действия, установлена следующая продол­жительность диспансеризации: при легком химическом ожоге пищевода и желудка — 6 мес, при среднетяжелом — до 1 года, после тяжелого ожога — не менее 5 лет. Основой диспансерного наблюдения этих больных является эндоско­пический и рентгенологический контроль, своевременно выявляющий рубцовые сужения пищевода и желудка. Фор­мирование структур начинается со 2—4-го месяца после ожога и завершается спустя 1 —1,5 года и более. При про-грессировании стриктур возможен исход в облитерацию просвета пищевода к концу 2-го года после ожога. В рубцово-измененном пищеводе при хроническом эзофагите мо­жет происходить перестройка эпителиального пласта, воз­никают диспластические и лейкопластические изменения, которые следует рассматривать как предопухолевые, так как на их фоне через 10 лет и более после химического ожога развивается плоскоклеточный рак.

При токсической нефро- и гепатопатии диспансеризация осуществляется в течение года и включает контроль (1 раз в 3 мес) функционального состояния печени и почек, назна­чение соответствующих лечебно-профилактических меро­приятий. Перенесшие острую печеночно-почечную недоста­точность находятся на диспансерном наблюдении в тече­ние 1,5—2 лет.

После тяжелых отравлений фосфорорганическими инсек­тицидами могут долго сохраняться признаки поражения центральной и периферической нервной системы, общая астения, эмоциональная лабильность, мышечная слабость и снижение мышечного тонуса, гиперкинезы миоклонического и хореического типа, полиневриты, радикулоневриты, диэнцефальный синдром. Длительность диспансерного на­блюдения составляет 1—1,5 года. Проводят повторный электроэнцефалографический и электромиографический контроль, общеукрепляющее лечение, массаж и лечебную гимнастику, физиотерапию (ультрафиолетовое облучение, хвойные ванны, электрофорез).

В ближайший после тяжелого отравления фосфорорга­ническими инсектицидами период (6 мес) противопоказан труд со значительными физическими нагрузками.

В ряде случаев после острых отравлений снижаются профессиональные навыки, особенно в Точных действиях (машинистки, сборщики мелких деталей и др.), требуется медицинское подтверждение целесообразности изменения работы.

Лицам, перенесшим тяжелое отравление окисью углерода, показано диспансерное наблюдение в течение 2 лет, по­скольку нередко наблюдаются длительные и стойкие пораже­ния периферических нервов по типу шейно-плечевого плек­сита с поражением лучевого, локтевого или срединного нерва, полиневритов с вовлечением в процесс слухового, зрительного, седалищного или бедренного нерва. Возможно развитие астеновегетативного синдрома, токсической энцефалопатии, явлений корсаковского амнестического синд­рома.

В период реабилитации после отравления окисью угле­рода больных наблюдают невропатолог, психиатр, приме­няются лечебная физкультура и физиотерапия.

За перенесшими острое отравление, осложненное пневмо­нией, как и при любой пневмонии, рекомендуется наблюде­ние в течение 1 года после выписки из стационара: в тече­ние первого полугодия больные обследуются 1 раз в 3 мес, во втором полугодии — 1 раз в 6 мес (Инструкция по дальнейшему совершенствованию диспансеризации взросло­го населения в амбулаторно-поликлинических учрежде­ниях от 01.03.86 г.).

Обследование больных включает клинический анализ крови 4 раза в год, общий анализ мочи 2 раза в год, рент­геноскопию грудной клетки 2 раза в год. Первое динами­ческое наблюдение при наличии остаточных явлений прово­дится через 2 нед, а при клиническом выздоровлении — че­рез 1 мес со дня выписки реконвалесцента на работу.

Мерами реабилитационного периода являются дыхатель­ная гимнастика, лечебная физкультура, физиотерапевти­ческие процедуры: ингаляции, УВЧ-терапия, индуктотерапия, диатермия, в период разрешения воспалительного процесса — электрофорез.

Эффективность диспансеризации во многом определяется ее правильной организацией с соблюдением преемственности диагностических и лечебно-профилактических мероприятий на госпитальном, амбулаторно-поликлиническом, санаторно-курортном этапах.

Другим важным фактором, определяющим эффектив­ность диспансеризации токсикологических больных, являет­ся использование общих принципов диспансерного обеспе­чения с индивидуализацией диспансеризации по отношению к конкретному больному.

**10.4. ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ЭТИКИ И ДЕОНТОЛОГИИ**

Особое значение при лечении больных с острыми отравле­ниями приобретает врачебная деонтология, представляющая собой единую систему поведения медицинского персонала.

В основе суицидальных попыток, как правило, лежат конфликтные, психотравмирующие ситуации, семейно-бытовые обстоятельства. Многие больные с отравлением стра­дают психическими заболеваниями, пограничной психи­ческой патологией, неврозами или тяжелыми соматическими заболеваниями.

Отравление само по себе является сильным психогенным фактором (страх смерти, переживания, связанные с возмож­ными последствиями, осложнениями, чувство неловкости за совершенный поступок и др.).

В отделениях лечения острых отравлений требуются осо­бый, сугубо индивидуальный подход к каждому больному, благожелательное, сочувственное отношение, атмосфера, щадящая психику больного. Очень важно соблюдение эти­ческих норм взаимоотношений больного и медиков, в первую очередь врача.

Тактика врача должна строиться в зависимости от харак­тера больного, уровня его культуры, тяжести заболевания; врач устанавливает с больным контакт и применяет индиви­дуальные меры воздействия, постоянно используя психо­терапию.

Психотерапевтические мероприятия включают регулярные разъяснительные беседы, отвлечение, включение в посиль­ную полезную деятельность, т.е. все то, что способствует вытеснению отрицательных психогенных факторов, налажи­ванию нарушенных межличностных отношений, социальных контактов. В беседах следует избегать неприятных, травми­рующих больного тем.

При умелом, тактичном поведении врача психотерапия позволяет выработать совместно с больным жизненные установки, вселить в него веру в свои силы, в разрешимость конфликтной ситуации, послужившей поводом к отравлению.

В обязанности среднего медицинского персонала входит внимательное наблюдение за поведением больных. Отноше­ние медицинского персонала к больным должно быть при­ветливым, заботливым, при этом нужно обладать достаточной выдержкой и находчивостью, уметь сохранять спокойст­вие и самообладание.

Отношения с родственниками больного представляют иногда большие трудности. Лечащий врач обязательно бе­седует с родственниками, получает от них анамнестические сведения, информирует их о состоянии больного. Вместе с тем врач должен оказывать психологическое воздействие на родственников, если вмешательство может неблагоприят­но влиять на состояние больного, повредить ему.

Истинное положение больного сообщается только самым близким родственникам, которым доверяет сам больной.

Средний и младший медицинский персонал не имеет права давать информацию ни больному, ни родственникам больного, передавать непосредственно больным письма или записки.

С содержанием корреспонденции больного должен зна­комиться врач. Эта мера предосторожности, с одной сторо­ны, предохраняет больного от травмирующей информации, с другой — исключает превратное толкование поведения больного, помогает врачу составить более полное представ­ление о его истинных переживаниях и настроении.

**10.5. ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ ЭКЗОГЕННЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

Профилактика острых экзогенных отравлений химиче­ской этиологии предполагает в первую очередь активную санитарно-просветительную работу среди населения и уси­ление работы психиатрической и наркологической служб по профилактике суицидальных действий, по борьбе с хрони­ческим алкоголизмом и бытовым пьянством. Большое зна­чение имеет строгое соблюдение санитарно-гигиенических правил применения и хранения химических веществ на производстве и в быту.

Профилактике острых отравлений способствует широ­кая разъяснительная работа об опасности самолечения. Аптечная сеть должна строго соблюдать правила отпуска лекарственных препаратов. В стационарах для предупреж­дения повторных суицидальных попыток медицинская се­стра обязана выдавать больному только разовую дозу ме­дикаментов, которую больной принимает в ее присутствии.

Профилактика производственных отравлений — одна из важнейших задач на промышленных предприятиях. При разработке технологии предпочтение должно отдаваться непрерывным замкнутым циклам, автоматизированным и ме­ханизированным процессам с дистанционным управлением без ручных операций. Необходимы постоянный поиск менее токсичных веществ и замени-ими ядовитых продуктов, вве­дение строгой стандартизации сырья.

**Часть вторая**

**ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

*Г лава II*

**ОТРАВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПСИХОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ**

**11.1. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОТРАВЛЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПСИХОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ**

Широкое применение лекарственных средств в современной практической медицине создает условия для острых отрав­лений в результате самолечения и суицидальных попыток. Острые отравления психотропными препаратами — наиболее частая причина бытовых «химических болезней».

Наибольшее число отравлений вызывают барбитураты, бензодиазепины, фенотиазины и др. В последние годы уве­личивается число отравлений новыми лекарствами с психотропным эффектом: трициклическими антидепрессантами (амитриптилин), лепонексом, финлепсином. Много отравле­ний наркотиками и холинолитиками. Большинство лекарст­венных отравлений (кроме отравлений наркотиками и бар­битуратами) представляют собой новую токсикологическую патологию вследствие широкого применения новых лекарств во внебольничных условиях. Первые случаи отравления фенотиазинами отмечены в 50-х годах, бензодиазепинами — в 60-х годах, а производными имипрамина — в 70-х годах. Отравления этими препаратами в зарубежных стра­нах составляют более 3/4 всех бытовых отравлений, причем в большинстве случаев это «смешанные» отравления вслед­ствие случайного или суицидального приема нескольких лекарств психотропного действия. При этом токсикодинамические особенности каждого препарата часто нивелируются.

Наиболее типичными представителями лекарств психо­тропного действия с токсикологической точки зрения явля­ются барбитураты. Классификация препаратов психотроп­ного действия представлена ниже.

**Классификация лекарственных препаратов психотропного и нейротропного действия** (по *М. Д. Машков с кому, 1984)*

Доза разовая и суточная Доза разовая и суточная

**I. Средства для наркоза**

*А. Средства для ингаляционного наркоза*

1. Фторотан (галотан)

2. Эфир для наркоза

3. Трихлорэтилен

4. Хлороформ

5. Хлорэтил

6. Закись азота

7. Циклопропан

*Б. Средства для неингаляционного наркоза*

а. Барбитураты

1. Гексенал (гексобарбитал-натрий) 1 г внутривенно

2. Тиопентал-натрий 1 г внутривенно

б. Небарбитуровые препараты

1. Пропанидид (сомбревин) 10 мг/кг внутривенно

2. Предион (виадрил) 20 мг/кг внутривенно

3. Кетамин (кеталар) 2 мг/кг внутри­венно

**II. Снотворные средства**

*А. Барбитураты*

1. Барбитал 0,5 г (1 г)

2. Фенобарбитал (люминал) 0,2 г (0,5 г)

3. Барбамил (барбитал-натрий) 0,3 г (0,6 г)

4. Этаминал-натрий (нембутал, пентобарбитал-натрий) 0,3 г (0,6 г)

5. Циклобарбитал (фанодорм) 0,2 г (0,4 г)

*Б***.** *Снотворные средства — производные бензодиазепина и других гетероциклических систем*

1. Нитразепам (эуноктин, радедорм, неозепам) 20 мг

2. Метакволон (ортонал) 0,2 г

*B. Снотворные средства алифатического ряда*

1. Хлоралгидрат 2 г (6 г)

2. Хлоробутанолгидрат (хлорэтан) 1 г .

3. Бромизовал (бромурал) 1 г (2 г)

**III. Психотропные препараты**

*А. Нейролептические средства*

а. Производные фенотиазина

1*.* Аминазин (хлорпромазин) 0,3 г (1,5 г)

2. Пропазин (промазин Ридрохлорид) 0,25 г (2 г)

3. Левомепромазин (тизерцин) 0,05 г (0,8 г)

4. Алимемазин (терален) 40 мг (500 мг)

5. Метеразин 0,025 г (0,4 г)

6. Френолон 0,01 г (0,06 г)

7. Трифтазин (стелазин) 0,005 г (0,08 г) .

8. Тиопроперазин (мажептил) 0,01 г (0,15 г)

9. Перициазин (неулептил) 10 мг (90 мг)

б. Производные тиоксантена

1. Хлорпротиксен 0,05 г (0,8 г)

в. Производные бутирофенона

1. Галоперидол 1,5 мг (4,5 мг)

2. Трифлуперидол (триседил) 0,5 мг (8 мг)

3. Пимозид 0,001 г (0,01)

г. Нейролептики разных химических групп

1. Клозапин (лепонекс, азалептин) 100 мг (600 мг)

2. Сульперид (эглонил, дегматил) 50 мг (300 мг)

*Б. Транквилизаторы*

а. Производные бензодиазепина

1. Хлозепид (хлордиазепоксид, элениум) 0,01 г (0,05 г)

2. Сибазон (диазепам, седуксен, реланиум, валиум) 0,015 г (0,025 г)

3. Феназепам 0,5 мг (5 мг)

4. Нозепам (тазепам) 0,01 г (0,09 г)

5. Мезапам (рудотель, нобриум) 0,005 г (0,07 г)

б. Карбаминовые эфиры замещенного пропандиола

1. Мепротан (мепробамат, андаксин) 0,4 г (3 г)

в. Производные дифенилметана

1. Амизил 0,002 г (0,008 г)

г. Транквилизаторы разных химических групп

1. Триоксазин (триметозин) 0,3 г (0,9 г)

2. Оксилидин (бензоклидин) 0,02 г (0,3 г)

*В. Седативные средства*

1. Натрия бромид 1 г (5 г)

2. Бромкамфора 0,5 г (1,5 г)

3. Настойка корня валерианы 30 капель

4. Корвалол (валокордин) 45 капель

*Г. Антидепрессанты*

а. Ингибиторы моноаминоксидазы

1. Ниаламид 0,025 г (0,35 г)

б. Трициклические антидепрессанты

1. Гемизин (меликрамин) 0,1 г (0,3 г)

2. Амитриптилин (триптизол) 0,025 г (0,75 г)

3. Азафен (пипофезин) 0,025 г (0,4 г)

в. Антидепрессанты четырехциклической структуры

1. Пиразидол (пирлиндол) 0,05 г (0,4 г)

2. Генказан (метролиндон) 0,025 г (0,2 г)

г. Антидепрессанты разных химических групп

1. Тразодон 0,05 г (0,5 г)

2. Цефедрин 0,02 г (0,5 г) 256

##### Доза разовая и суточная

д. Препараты лития

1. Лития карбонат 0,3 г (1,2 г)

2. Лития оксибутират 0,5 г (3 г)

*Е. Средства, стимулирующие ЦНС*

а. Психостимулирующие средства

1. Кофеин 0,3 г (1 г)

2. Фенамин 0,01 г (0,02 г)

3. Меридил (ритамин) 0,01 г (0,03 г)

4. Сиднокарб (мезокарб) 0,075 г (0,15 г)

б. Ноотропные препараты

1. Пирацетам (ноотропил) 0,4 г (3,5 г)

2. Аминолон (гаммалон) 0,25 г (3 г)

3. Натрия оксибутират 50—100 мг/кг

4. Пиридитол (энцефабол) 0,25 г (3 г)

в. Аналептические средства

1. Коразол 0,2 г (0,5 г)

2. Кордиамин 2 мл (60 ка­пель), 6 мл

3. Анабазин 0,003 г (0,03 г)

г. Группа стрихнина

1. Стрихнин 0,002 г (0,005 г)

2. Секуринин 0,005 г (0,015 г)

**IV. Противосудорожные средства**

1. Гексамидин 0,75 г (2 г)

2. Бензонал 0,3 г (1 г)

3. Дифенин 3 таблетки (8 таблеток)

4. Карбамазепин (фенлепсин, тегретол) 0,1 г (0,8 г)

5. Гриметин 0,4 г (1,2 г)

**V. Средства для лечения паркинсонизма**

1. Циклодол 0,01 г (0,02 г)

2. Тропицин 0,03 г (0,1 г)

3. Динезин 0,1 г (1 г)

**VI. диализирующие средства**

*А. Наркотические анальгетики*

1. Морфин 0,02 г (0,05 г)

2. Омнопон . 0,03 г (0,1 г)

3. Кодеин 0,05 г (0,2 г)

4. Этилморфин гидрохлорид (дионин) 0,03 г (0,1 г)

5. Промедол 0,05 г (0,2 г)

*Б. Ненаркотические анальгетики*

а. Анальгетики-антипиретики

1. Антипирин 1 г (3 г)

2. Амидопирин (пирамидон) 0,5 г (1,5 г)

3. Анальгин 1 г (3 г)

4. Фенацетин 0,5 г (1,5 г)

5. Парацетамол 0,5 г (1,5 г)

6. Нестероидные противовоспалительные средства

##### Доза разовая и суточная

1. Кислота ацетилсалициловая (аспирин) 1 г (5 г)

2. Бутадиен 0,2 г (0,6 г)

3. Ибупрофен (бруфен) 0,2 г (1,2 г)

4. Индометацин (метиндол) 0,05 г (0,15 г)

**11.2. ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ БАРБИТУРАТАМИ**

**11.2.1. Общие токсикологические сведения**

Острые отравления барбитуратами впервые были отме­чены вскоре после их внедрения в клиническую практику, в самом начале XX века в Германии. Первое сообщение об отравлении вероналом относится к 1903 г., когда он был впервые синтезирован в лаборатории Фишера. В дальней­шем расширению использования барбитуратов и появлению новых препаратов всегда сопутствовало учащение отравле­ний ими. В нашей стране в 20-х годах отмечались еди­ничные случаи смертельных отравлений барбитуратами, а в 50-х годах их было уже несколько десятков. В настоя­щее время с этими отравлениями поступают не менее 20— 25% больных в специализированные центры по лечению отравлений и они составляют около 3% всех смертельных отравлений. Общая больничная летальность при данной патологии 1—3%, включая случаи смешанных отравлений различными лекарственными препаратами психотропного действия. При тяжелых отравлениях с развитием коматоз­ного состояния летальность значительно выше и достига­ет 15%.

Существуют барбитураты длительного действия (8—12 ч) —фенобарбитал (люминал); среднего действия (6—8ч) — барбитал (веронал), барбитал-натрий (мединал), амитал-натрий (барбамил); короткого действия (4—6 ч) — этаминал-натрий (нембутал). Кроме того, барбитураты со­держатся в тардиле, белласпоне, порошках Серейского, веродоне, броматале, андипале и др.

Барбитураты являются производными барбитуровой кис­лоты, но сама барбитуровая кислота не оказывает снотвор­ного действия. Из сотен синтезированных препаратов в медицинской практике применяется около 30.

Барбитураты — белые или желтые кристаллы, малораст­воримые в воде и хорошо растворимые в жирах. Больше растворяются в воде и меньше в жирах натриевые соли барбитуратов.

Все барбитураты являются слабыми кислотами с констан­той диссоциации от 7,2 до 8,0 в физиологических условиях.

Барбитураты легко всасываются в пищеварительном тракте путем пассивной диффузии, этот процесс значи­тельно ускоряется в присутствии алкоголя. Наивысшая концентрация в плазме достигается для барбитала через 4—8 ч, для фенобарбитала — через 12—18 ч. Ослабление перистальтики кишечника при коматозном состоянии задер­живает барбитураты в желудке до нескольких суток.

Барбитураты распределяются по всем тканям и биоло­гическим жидкостям организма, но их концентрация может быть различной в зависимости от жирорастворимости, связи с белками, степени ионизации молекул, интенсивности кровотока в тканях и др. К естественным процессам детоксикации при отравлении барбитуратами относятся: 1) пере­распределение препаратов в организме в связи с их жирорастворимостью и способностью связываться с белками; 2) метаболические превращения в печени в менее активные и неактивные вещества; 3) выделение препаратов и их мета­болитов с мочой; 4) развитие острой или хронической толе­рантности к препаратам. Связь барбитуратов с белками плаз­мы в количественном отношении представляется в следую­щем виде: амитал-натрий — 50—60%, этаминал-натрий — 50—55%; фенобарбитал — 15%; барбитал — 5%.

Свободная фракция определяет физиологическую актив­ность барбитуратов. Гипопротеинемия, ацидоз, гипотермия способствуют увеличению активной фракции барбитуратов, что усиливает их токсический эффект.

Чем меньше связь барбитуратов с белками плазмы, тем больше они выделяются с мочой.

Повторное поступление барбитуратов в организм вызы­вает развитие толерантности к ним, что связано с актив­ностью микросомальных ферментов печени и зависит .от чув­ствительности ЦНС. Смертельная доза барбитуратов имеет большие индивидуальные различия. Обычно смертельным считается одномоментный прием около 10 терапевтических разовых доз каждого из препаратов или их смеси (фено­барбитал 2 г, этаминал-натрий 1 г).

**11.2.2. Патогенез токсического действия**

Барбитураты оказывают избирательное токсическое воз­действие на ЦНС с угнетением всех ее основных функций. Патогенез этого токсического процесса подробно представ­лен в главе 4.

**11.2.3. Клиническая картина острых отравлений барбитуратами**

Психоневрологические расстройства. Для коматозных со­стояний, вызванных угнетающим действием этих препара­тов на функции ЦНС, характерна определенная стадий­ность, когда последовательно развиваются явления оглушения и сопорозного глубокого сна (I стадия — легкие отрав­ления), поверхностная кома с повышением или снижением сухожильных рефлексов и реакции зрачков на свет (II ста­дия — средней тяжести отравления) и глубокая кома с аре-флексией и отсутствием реакции на болевое раздражение (III стадия — тяжелые отравления)с выраженными наруше­ниями функции дыхания и кровообращения. Заметная ди­намика неврологических симптомов отравления и отсутствие стойкой очаговой симптоматики отличают эти коматозные состояния от ком, вызванных нарушением мозгового крово­обращения или черепно-мозговой травмой.

Данные ЭЭГ указывают на характерные для каждой ста­дии отравления изменения электрической активности мозга. Например, в поверхностной коме появляются так называемые барбитуровые веретена — преобладание частот 14—16 кол/с с амплитудой 100—140 мкВ, а в глубокой коме обычно регистрируется высоковольтная полиритмия с периодами полного электрического молчания.

**Нарушения дыхания.** Нарушения внешнего дыхания являются наиболее серьезными осложнениями, наблюда­ются у 11% больных с данной патологией и требуют незамед­лительной реанимации.

Аспирационно-обтурационные нарушения дыхания вызва­ны механической асфиксией вследствие бронхореи и гипер­саливации, западения языка, ларингобронхоспазма или ас­пирации при неправильном промывании желудка в коматоз­ном состоянии. Центральные нарушения дыхания обуслов­ливают центральную гиповентиляцию при свободной или восстановленной проходимости дыхательных путей и вызва­ны прямым угнетающим действием токсической дозы бар­битуратов и других снотворных средств на продолговатый мозг. Длительные и тяжелые расстройства дыхания отме­чаются при сочетании обтурационных и центральных нару­шений. Обращает на себя внимание явное преобладание центральных и смешанных нарушений дыхания при глубоком коматозном состоянии и обтурационной формы при поверх­ностной коме вследствие выраженной бронхореи.

В дальнейшем причиной дыхательной недостаточности у больных становятся пневмонии (6,3% случаев). Пневмо­ния развивается в глубокой коме у 41,5% больных, обыч­но бывает двусторонней нижнедолевой, очаговой или слив­ной.

Нарушения внешнего дыхания сопровождаются отчетли­вым изменением КОС. При обтурационной и центральной форме развивается респираторный ацидоз, который исчезает при восстановлении проходимости дыхательных путей и аппаратной ЦВЛ при смешанной форме отмечается соче­тание респираторного и метаболического ацидоза, обуслов­ливающее тяжелое состояние больных.

**Нарушения функции сердечно-сосудистой системы** пред­ставлены тахикардией и гипотонией, отмечается приглушен­ность тонов сердца, систолический шум. На ЭКГ регистрируются синусовая тахикардия, увеличение электрической систолы, изменения конечной части желудочкового комплек­са, снижение 5—*Т* ниже изолинии, отрицательный зубец *Т.* Все это объясняется токсической дистрофией миокарда, имеющей динамический характер и полностью обратимой при выздоровлении. Изменения гемодинамики при экзоток-сическом шоке представлены в главе 5.

**Трофические расстройства** занимают заметное место в клинической симптоматике острых отравлений снотворны­ми. Они отмечены у 6,3% больных в виде буллезного дер­матита и некротического дерматомиозита с быстро разви­вающимися пролежнями. Эти расстройства возникают в ко­матозном состоянии под влиянием позиционного давления на пораженные участки собственным весом тела, местных расстройств кровообращения, а также объясняются сниже­нием трофической функции нервной системы.

Нарушения функции почек в основном связаны с ост­рой сердечно-сосудистой недостаточностью (коллапс), вы­зывающей олигурию вследствие снижения почечного крово­обращения.

**11.2.4. Дифференциальная диагностика**

Существует определенная зависимость развития кома­тозного состояния от уровня барбитуратов в крови, опре­деляемой методом спектрофотометрии. Так, поверхностная кома (II стадия отравле.ния) наблюдается при содержании нембутала около 10 мкг/мл, барбамила — около 30 мкг/мл, фенобарбитала — более 40 мкг/мл. Концентрация барби­туратов в спинномозговой жидкости приблизительно соот­ветствует содержанию в крови, а в моче их концентрация значительно выше. Таким образом, количественное опреде­ление барбитуратов значительно облегчает дифференциаль­ную диагностику отравлений при коме неясной этиологии.

**11.2.5. Патоморфологические данные**

Патоморфологические изменения представляют собой картину токсико-гипоксической энцефалопатии с острыми дисциркуляторными гемо- и ликвородинамическими рас­стройствами. На это указывают ишемические изменения нейронов, дистрофические изменения астроцитарной глии, нарушения цитоархитектоники коры с очаговым выпадением нейронов, отек мягких мозговых оболочек и множествен­ные иериваскулярные кровоизлияния.

**11.2.6. Комплексное лечение**

Для лечения острых отравлений снотворными и седативными средствами применяют симптоматические и реани­мационные мероприятия, направленные на восстановление и поддержание функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, лечение пневмонии и трофических расстройств. Это проведение интубации у больных в коматозном состоянии или трахеостомии при длительности комы более 1,5 сут, аппаратной ИВЛ при центральной гиповентиляции, внут­ривенной инфузионной терапии плазмой, растворами глю­козы и электролитов, применение сердечно-сосудистых средств (норадреналин) и гормонов, активной антибиотикотерапии при пневмонии.

Традиционный метод интенсивной стимулирующей тера­пии большими дозами аналептиков оказался неэффектив­ным при глубокой осложненной коме в условиях длитель­ного поступления снотворных из желудочно-кишечного тракта и опасным вследствие возможного развития судо­рожных состояний и дыхательных осложнений. Аналептики (камфора, кордиамин, кофеин, эфедрин) можно применять только в терапевтических дозах, обеспечивающих положи­тельную динамику ЭЭГ у больных в поверхностной коме. Для лечения гипоксического повреждения ЦНС рекоменду­ются витамины (5% раствор витаминов В1 и В6 до 10 мл/сут, витамин Bi2 до 800 мкг, 5% раствор аскорби­новой кислоты до 10 мл внутривенно).

В основе терапии лежат детоксикационные мероприя­тия: ускоренное освобождение организма от угнетающего действия снотворных средств посредством максимальной стимуляции диуреза или внепочечного очищения. Послед­ние используют только во II—III стадиях отравления.

Наиболее широко используется форсированный осмотиче­ский диурез с помощью мочевины или маннитола, приме­няемый по специальной методике (см. главу 8). При этом быстро снижается концентрация барбитуратов в крови с положительной динамикой клинических данных. Однако возможность применения этого метода ограничивается очевидной необходимостью полного сохранения почечных функций. Эффективен, особенно при высокой концентрации в крови барбитуратов длительного действия, гемодиализ ап­паратом «искусственная почка». Однако концентрация бар­битуратов в крови снижается наиболее быстро при гемосорбции, что сопровождается и более быстрой положи­тельной динамикой клинических данных (см. главу 8). Кроме того, гемосорбция эффективна при отравлениях психотропными лекарствами небарбитурового ряда (фенотиазины, бензодиазепины и др.), которые плохо выводятся из организма при гемодиализе.

При выраженной гипотонии в экзотоксическом шоке выгод­нее перитонеальный диализ, который уступает указанным выше методам по скорости выведения некоторых барбиту­ратов, но возможен у больных, находящихся в крайне тяже­лом состоянии.

Таким образом, комплексное лечение отравлений наркотическими средствами состоит в одновременном проведении реанимационных и симптоматических лечебных мероприятий, активного ускоренного очищения организма при строгом учете вида вызвавшего отравление препарата, особенностей применяемого метода выделительной терапии и тяжести состояния больного.

**11.2.7. Хронические отравления**

При длительном приеме медикаментов психотропного действия в наркотической дозе развиваются явления пси­хоза, сходные с наркоманией или хроническим алкоголиз­мом. Длительное, до нескольких месяцев, применение бар­битуратов заметно изменяет характер и поведение человека. Появляется повышенная раздражительность, утра­чивается интерес к своему внешнему виду, снижаются интеллектуальные способности, появляются неврологическая симптоматика (снижение сухожильных рефлексов) и веге­тативные расстройства (тахикардия, потливость и др.). Токсикомания, связанная с лекарственными препаратами психотропного действия, сопровождается абстинентным синдромом. При барбитуровой токсикомании он более тяже­лый, чем при морфинной наркомании или алкоголизме.

Первая фаза абстинентного синдрома развивается через 16—20 ч после последнего приема барбитуратов и прояв­ляется беспокойством, слабостью, нарастающим тремором рук, бессонницей. Через 24—30 ч эта симптоматика ста­новится более развитой, присоединяются тошнота, рвота, боль в животе. Наибольшей тяжести эти симптомы дости­гают на 2—3-й день воздержания. Могут появиться клонико-тонические судороги вплоть до развернутого эпилептичес­кого статуса, зрительные галлюцинации, дезориентация и другие симптомы делириозного синдрома с гипертермией, двигательным возбуждением и коллапсом. Возможен леталь­ный исход.

Лечение хронических отравлений этими препаратами со­стоит в прекращении их приема, назначении витаминотера­пии (витамины Вь Be, E), психотерапии. Лечение абсти­нентного синдрома комплексное и включает внутривенное введение глюкозо-солевого раствора с витаминами b1 и b6, нейролептики (галоперидол). Хороший и быстрый эффект дает гемосорбция.

**11.3. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОТРАВЛЕНИЙ ЛЕКАРСТВАМИ ПСИХОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ**

В результате клинико-неврологического обследования больных с острым отравлением психотропными препара­тами выявлены клинико-электроэнцефалографические и клинико-патогистологические корреляции. Это позволило установить наличие общих неврологических симптомов и клинико-неврологических симптомов, типичных для отравления конкретным психотропным препаратом.

Отравления любыми лекарствами психотропного дей­ствия проходят несколько клинических стадий: I стадия — засыпание, II стадия — поверхностная кома, III стадия — глубокая кома и IV стадия — пробуждение.

Первая стадия отравления, стадия засыпания, позволяет вступать в контакт с больными, они в сознании, несмотря на выраженную оглушенность и сонливость. В неврологи­ческой картине на первое место выступают изменения вели­чины и реакции зрачков на свет, птоз, нистагм, наруше­ние конвергенции. Вся эта симптоматика вызывается в основном нарушением функции стволовых аппаратов, иннервирующих мышцы глаза и осуществляющих инервацию зрачка и содружественные движения глазных яблок (ядра III, IV и VI пар черепных нервов и система заднего про­дольного пучка). Возникают гипотония мышц и снижение сухожильных рефлексов, мозжечковая атаксия. Иногда ги­потония мышц сменяется периодическим повышением мы­шечного тонуса по спастическому типу и оживлением сухо­жильных рефлексов. Мозжечковая атаксия появляется одной из первых и исчезает в числе последних симптомов, нередко сочетается с нистагмом, низким мышечным тонусом. Таким образом, на I стадии преобладают симптомы пора­жения преимущественно вегетативных центров и ретикуляр­ной формации ствола мозга и отсутствуют признаки пора­жения анализаторных систем.

Вместе с тем на I стадии выявляются и специфические неврологические расстройства.

При отравлении препаратами опия преобладают миоз и нарушение дыхания по центральному типу даже у боль­ных с сохраненным сознанием, что обусловлено поражением дыхательного центра продолговатого мозга. Специфиче­ские неврологические нарушения при отравлении препара­тами опия можно объяснить поражением продолговатого мозга (нарушение дыхания по центральному типу), сред­него мозга (изменение величины и реакции зрачков на свет), промежуточного мозга (снижение реакции на боле­вое раздражение, нарушение терморегуляции).

При отравлении ноксироном возникает мидриаз, даже у больных в сознании. Другие симптомы, указывающие на заинтересованность стволовых структур мозга (птоз, пла­вающие движения глазных яблок, нистагм), наблюдается в сочетании с выраженной сонливостью, мозжечковой атак­сией и мышечной гипотонией.

При отравлении транквилизаторами типичны выраженная мышечная гипотония, нередко со снижением сухожильных и периостальных рефлексов, выраженная сонливость и эмоциональная лабильность.

При отравлении нейролептиками отмечаются тенденция к миозу, снижение или отсутствие реакции зрачков на свет, нарушение конвергенции, снижение сухожильных и периостальных рефлексов. Развиваются акинетико-ригидный и гиперкинетически-гипотонический синдромы. Нередко у одно­го и того же больного сочетается несколько видов гипер­кинеза (тортиколлис, оральные гиперкинезы и тремор кистей рук) или один гиперкинез сменяется другим (хореиформный гиперкинез сменяется ознобоподобным гиперкинезом или крупноамплитудным тремором рук).

Особенностью акинетико-ригидного синдрома при отрав­лении нейролептиками является диссоциация симптомов — выраженная гипомимия и гипокинезия без значительного повышения мышечного тонуса. Изолированная гипокинезия и гипомимия и возможность появления тремора без выра­женного повышения мышечного тонуса могут указывать на то, что различные проявления паркинсонизма обусловлены нарушением функционально неоднозначных механизмов. Эти симптомы связаны со сложными, разнонаиравленными био­химическими изменениями мозга.

Клинико-электроэнцефалографические корреляции под­тверждают предположение о поражении указанных выше структур мозга при отравлениях психотропными препарата­ми. Выявлены изменения биоэлектрической активности моз­га, общие для анализируемых интоксикаций — перераспре­деление ритмов, повышение амплитуды биопотенциалов в передних отделах, снижение амплитуды в задних отделах и специфические изменения, определяемые видом отравле­ния.

Так, при отравлении нейролептиками отмечалась крат­ковременная десинхронизация на ЭЭГ, сменявшаяся замед­лением ритмов и повышением амплитуды биоэлектрической активности мозга. При отравлениях ноксироном, препарата­ми опия и транквилизаторами преобладала бета-активность частотой 16—25 кол/с амплитудой 30—50 мкВ, нередко с организацией сонных веретен. Усиление активности в обла­сти высоких частот может быть объяснено активацией со стороны ретикулярной формации стволовых структур. Появ­ление на ЭЭГ веретен в ритме 14—16 кол/с обычно связы­вают с таламокортикальным рекрутированием. Таким обра­зом, электроэнцефалографические изменения, как и невро­логические расстройства, даже при легком отравлении психотропными препаратами указывают на заинтересован­ность неспецифических структур ствола мозга.

Практическое значение имеет дигностика коматозных сос­тояний, II и III стадий отравления. При поверхностной коме (II стадия) нарушена функция различных образований головного мозга на уровне не только среднего мозга, но и нижележащих отделов. Ужётены корнеальные рефлексы, нарушено глотание, ослабевает кашлевой рефлекс. Как и на I стадии, выявляются ведущие симптомы — ядро невро­логической симптоматики при различных отравлениях.

На II стадии острого отравления препаратами опия ведущими симптомами являются миоз (85,7%), вялость или отсутствие реакции зрачков на свет (85,7%), повышение или сохранность сухожильных и периостальных рефлексов (85,7%), снижение или отсутствие реакции на болевые раздражения (66,6%), а также нарушение дыхания по центральному типу (100%) и выраженное снижение артери­ального давления (57,1%). Отмечаются тризм жевательных мышц, повышение мышечного тонуса по спастическому типу, опистотонус, судорожные припадки. Особенностью отравле­ния препаратами опия, кроме миоза и повышения сухожиль­ных и периостальных рефлексов, является нарушение дыхания по центральному типу вследствие поражения дыхательного центра продолговатого мозга. О нарушении функции стволо­вых структур при отравлении препаратами опия свидетель­ствуют и изменения на ЭЭГ — преобладание активности бета-диапазона частотой 16—25 кол/с с амплитудой 5— 20 мкВ (активированный тип ЭЭГ), свидетельствующее о подавлении синхронизирующих механизмов и преоблада­нии активирующей системы.

При остром отравлении ноксироном у больных с поверх­ностной комой основными симптомами являются мидриаз (58%), мышечная гипотония (65%), сохранность сухожиль­ных и периостальных рефлексов (75%). Отмечаются сниже­ние или отсутствие реакции зрачков на свет и корнеальных рефлексов, снижение или отсутствие реакции на болевые раздражения, а также нарушения дыхания по аспирационно-обтурационному типу и трофические расстройства кожи. В биоэлектрической активности мозга преобладает актив­ность альфа-диапазона частотой 8—10 кол/с амплитудой 80—150 мкВ преимущественно в передних отделах мозга, не­регулярные дельта- и тета-волны амплитудой 150—250 мкВ (синхронизированный тип ЭЭГ).

При остром отравлении транквилизаторами у больных в поверхностной коме клиническую картину определяют миоз (61,2%), вялость или отсутствие реакции зрачков на свет (53,1%) при относительной сохранности корнеальных реф­лексов (62,9%), мышечная гипотония (85,4%), сохранность реакции на болевые раздражения (70,9%). Снижены или отсутствуют сухожильные и периостальные рефлексы, в пер­вую очередь ахилловы или коленные. Преимущественное поражение стволовых структур подтверждается наряду с клиническими симптомами данными аутопсии и электроэлце-фалографическогр исследования: преобладание активности альфа-диапазона частотой 8—10 кол/с амплитудой 20— 50 мкВ при достаточно хорошо выраженной бета-активности частотой 14 —18 кол/с и амплитудой 20—40 мкВ. Медленноволновая активность дельта- и тета-диапазона выражена слабее и преимущественно в передних отделах головного мозга.

При остром отравлении нейролептиками в поверхностной коме ведущими симптомами являются миоз (66,6%), вялость или отсутствие реакции зрачков на свет (73,7%) при отно­сительной сохранности корнеальных рефлексов (76,1%), мышечная гипотония (59,5%), сохранность реакции на болевые раздражения (76,1%). Отмечается тризм жеватель­ных мышц, повышение мышечного тонуса по спастическому типу, снижение или отсутствие сухожильных и периостальных рефлексов, гипотермия. Появление на ЭЭГ наряду с преобладающей альфа-активностью выраженной пароксизмальной, медлснноволновой активности тета-диапазона высокой амплитуды объясняется неспецифическим поражением таламокортикальной системы. Очевидно, эта система включается в действие преимущественно хвостатым ядром и ядрами гипоталамуса, что согласуется с данными клиники - (экстрапирамидные расстройства). Однако возможно вклю­чение таламокортикальной системы и каудальными отделами ствола мозга.

В случаях отравления ноксироном и нейролептиками на ЭЭГ, как в фазе медленного физиологического сна, регистри­руется медленноволновая активность дельта- и тета-диапазо-, на (синхронизированный тип ЭЭГ), что, вероятно, связано с участием одних и тех же структур мозга.

Однако есть и существенные различия. При отравлении психотропными препаратами выражены перераспределение ритмов биоэлектрической активности мозга и повышение амплитуды биопотенциалов в передних отделах и снижение амплитуды в задних отделах. Амплитуда биопотенциалов альфа- и дельта-диапазонов в передних отделах мозга при отравлениях ноксироном достигает высоких цифр (250— 300 мкВ). При отравлении ноксироном, транквилизаторами, нейролептиками хорошо выражена альфа-активность при развитии комы.

При отравлении препаратами психотропного действия у больных в коматозном состоянии выявлены важные диффе­ренциально-диагностические признаки при исследовании вызванных потенциалов. Так, при отравлении транквилиза­торами отмечались их уплощение и редукция (неспецифи­ческих, вторичных компонентов). При отравлении нейролеп­тиками и ноксироном в отличие от транквилизаторов ампли­туда вторичных компонентов вызванных потенциалов была значительно увеличена. Отмечалась корреляция высоко­амплитудного вызванного потенциала с крутыми фронтами при отравлении нейролептиками и последующего развития судорожного синдрома. Сопоставление неврологических данных, результатов электррэнцефалографических исследо­ваний и вызванных потенциалов свидетельствует о резкой активации синхронизирующих механизмов головного мозга при отравлении нейролептиками. При отравлении ноксироном амплитуда вызванных потенцилов сохранялась и даже повышалась по сравнению с нормой, их состав несуществен­но изменялся. В отличие от нейролептиков при отравлении ноксироном отмечались более пологие передние и задние фронты компонентов вызванных потенциалов. Следует отме­тить, что синхронизированный тип ЭЭГ и высокоамплитуд­ный вызванный потенциал еще не являются биоэлектриче­скими коррелятами судорожной готовности. Существенным диагностическим и прогностическим признаком является крутизна фронтов неспецифических компонентов вызванных потенциалов.

При глубокой коме (III стадия отравления) в отличие от поверхностной особенности неврологической симптоматики каждого из отравлений препаратами психотропного действия нивелировались. У больных преобладал мидриаз, отсутство­вали реакции зрачков на свет и корнеальные рефлексы, а также кашлевой и глоточный рефлексы, происходило дальнейшее угнетение сухожильных рефлексов и понижение тонуса мышц (до арефлексии и атонии), отсутствовала реак­ция на болевые раздражения. Как правило, отмечались респираторные и гемодинамические нарушения, а также расстройства терморегуляции (гипо- или гипертермия). В глубоком коматозном состоянии стволовая симптоматика не ограничивалась указанными выше симптомами. На пер­вый план выступают нарушения дыхания — от поверхностно­го аритмичного дыхания до его остановки в сочетании с сердечно-сосудистыми нарушениями в виде учащения пуль­са, понижения артериального давления, что указывало на одновременное поражение сосудодвигательного центра. Не­редко была гипертермия с рано появляющимися трофиче­скими поражениями кожи — признаками гипоталамического происхождения.

Типичные для соответствующего вида отравлений измене­ния ЭЭГ у больных в глубокой коме без характерной невро­логической симптоматики приобретают важное практическое значение. Эти изменения во многом сходны с изменениями биоэлектрической активности мозга на II стадии отравления транквилизаторами. В этом случае для отравлений нокси­роном, нейролептиками и в меньшей степени транквилиза­торами характерен синхронизированный тип ЭЭГ, а для отравлений препаратами опия — активированный тип ЭЭГ.

Неврологическая картина при выходе больных из комы при всех указанных отравлениях во многом сходна с карти­ной стадии засыпания, но с противоположной динамикой. Сначала улучшаются дыхание и кровообращение, а затем постепенно возвращается сознание. В первые часы после пробуждения наблюдаются резкое ограничение движений глазных яблок и нистагм. Больным свойственны эмоцио­нальная лабильность, психомоторное возбуждение, нарушение сна. В посткоматозном периоде нередко сохраняются осложнения, возникающие в период комы (пневмония, трахеобронхит, пролежни). По выходе из комы остается выраженный астенический синдром.

Катамнестическое обследование лиц, перенесших острое отравление, показало, что астенический синдром сохранялся даже через 2—3 года после интоксикации. Особенностью посткоматозного состояния (как и в стадии засыпания) при отравлении нейролептиками является развитие акинетико-ригидного и гиперкинетически-гипотонического синдрома. Длительное сохранение синдрома паркинсонизма (даже через 2—3 года после отравления) позволяет сделать вывод, что при отравлении нейролептиками наблюдаются стойкие биохимические, а возможно, и морфологические изменения в ЦНС. Больные нуждаются в продолжительном наблюдении и лечении после выписки из стационара.

Приведенные данные позволят проводить дифференциаль­ную диагностику при отравлениях указанными препаратами, основанную на особенностях клинико-неврологической кар­тины заболевания и изменениях ЭЭГ. Дифференциально-диагностические таблицы позволяют поставить предвари­тельный диагноз отравления, оценить тяжесть, а следова­тельно, и прогноз заболевания. На этом основаны целе­направленное токсикологическое судебно-химическое иссле­дование для уточнения окончательного диагноза и начало детоксикационной терапии. Наиболее важное практическое значение имеет дифференциальная диагностика коматозных состояний на II стадии отравления психотропными лекарст­венными препаратами по основным неврологическим симпто­мам.

При клинико-неврологическом обследовании выделяется: кома (51,5%), менингеальный (4,6%), односторонний де­фицит полушарных функций (3,4%), судорожный (8,1%), нейропатии (5,2%), астенический (46,2%), нарушение дыха­ния по центральному типу (11,5%) и подкорковых пора­жений (22,2%). Нарушение дыхания по центральному типу и подкорковые поражения наиболее специфичны и служат важным дифференциально-диагностическим критерием в диагностике отравлений препаратами опия и нейролептика­ми. Наиболее неблагоприятен в прогностическом отношении судорожный синдром.

**Дифференциальная диагностика острых отравлений психотропными препаратами (поверхностная кома)** *(по В. Н. Шадрину, 1.980)*

|  |  |
| --- | --- |
| Препарат | Совокупность достоверных неврологических сим­птомов (Р<0,05) |
| Группа опия | Миоз вплоть до «точечных» зрачков; снижение или отсутствие реакции зрачков на свет, повы­шение мышечногд тонуса по спастическому типу, опистотонус, повышение сухожильных и периостальных рефлексов, снижение или отсут­ствие реакции на болевые раздражения, судо­рожные припадки, выраженное снижение арте­риального давления, нарушение дыхания по центральному типу |
| Ноксирон | Мидриаз, живые реакции зрачков на свет, жи­вые ахилловы рефлексы |
| Транквилизаторы | Миоз, живые реакции зрачков на свет, мы­шечная гипотония, снижение или отсутствие ахилловых рефлексов, сохранность реакции на болевые раздражения |
| Нейролептики | Миоз, повышение мышечного тонуса по спа­стическому типу, тризм жевательных мышц, опистотонус, отсутствие сухожильных и пери-остальных рефлексов, сохранность реакции на болевые раздражения |

При патогистологическом исследовании мозга умерших в результате острого отравления препаратами психотропного действия наблюдаются острое набухание в нейронах раз­личных образований, изменения ишемического и гидропи-ческого типа, сочетающиеся с распространенным цитолизом. Характерны выраженные дистрофические изменения глии в сочетании с умеренной пролиферативной реакцией астроцитарной глии и ол и годен Дрогли и. Проницаемость сосудов повышена с образованием периваскуляторных отеков и распространенных геморрагии. В оболочках головного мозга наблюдаются явления отека. Указанная совокупность мор­фологических изменений укладывается в картину острой токсико-гипоксической энцефалопатии.

Патоморфологическая картина при разных отравлениях имеет определенные особенности. При отравлении ноксиро-ном преобладают резкое набухание нейронов коры и подкор­ковых образований, гиперхромия, тяжелые изменения нейро­нов и диффузный цитолиз клеточных элементов. При отрав­лении транквилизаторами и нейролептиками преобладают гипоксические изменения в виде распространенных ишеми-ческих изменений нейронов, образования гомогенных коагу­лятов в сосудах и резко выраженных дистрофических изме­нений астроцитарной глии с появлением амебоидных форм клеток. Сопоставление неврологических, клинико-физиологических и патоморфологических данных показало зависимость неврологических изменений от поражения определенных структур головного мозга.

Комплексное лечение отравлений направлено на восста­новление функции сердечно-сосудистой системы и дыхания, борьбу с инфекцией и трофическими расстройствами. Уско-ренное выведение психотропных препаратов из организма включает промывание желудка, форсированный диурез, при-;- менение кишечного лаважа, перитонеального диализа и детоксикационной гемосорбцйи.

Больным в поверхностном коме проводится форсированный диурез, при котором неврологическая симптоматика постепенно нормализуется, и больные выходят из коматозного состояния.

Детоксикационная гемосорбция в сочетании с другими методами при тяжелых отравлениях с высокой концентраци­ей психотропных веществ в крови оказалась весьма эффективной. Проведение гемосорбцйи в 2—3 раза сокращает пребывание больных в коме, что предотвращает необрати­мые морфологические изменения в ЦНС. Отмечается быстрая положительная неврологическая динамика.

**11.4. НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ**

**Аминазин** (плегомазин, ларгактил, хлорпромазин). Детоксикация в печени, выделение через кишечник и с мочой — не более 8% принятой дозы в течение до 3 сут. Токсическая доза более 500 мг. Смертельная доза 5—10 г. Токсическая концентрация в крови 1—2 мг/л, смертельная 3—12 мг/л. Избирательное токсическое действие: психотропное, нейротоксическое, обусловленное угнетением ретикулярной формации мозга, ганглиолитическим, адренолитическим эф­фектом.

Клинические признаки и диагностика: резкая слабость, головокружение, сухость во рту, тошнота. Возможны судороги, потеря сознания. Коматозное состояние неглубокое, су­хожильные рефлесы повышены, зрачки сужены. Учащение пульса, снижение артериального давления без цианоза. Кожные аллергические реакции. По выходе из комы возможны явления паркинсонизма. При приеме аминазина , возникают гиперемия и отек слизистой оболочки рта, у детей отмечается выраженное раздражающее действие на слизистую оболочку пищеварительного тракта.

Неотложная помощь: 1) промывание желудка, солевое слабительное, форсированный диурез без ощелачивания плазмы, кишечный лаваж, перитонеальный диализ, детоксикационная гемосорбция; 2) при гипотонии: 1—3 мл 10% раствора кофеина, 2 мл 5% раствора эфедрина под­кожно. Витамин B1 4 мл 6% раствора внутримышечно. При паркинсонизме: депаркин, мелипрамин по 50—70 мг/сут внутрь. Лечение острой сердечно-сосудистой недостаточнос­ти (см. Токсический шок).

**Амитриптилин** (триптизол), **имизин** (мелипрамин, имипрамин, тофранил) и **другие трициклические антидепрес­санты.** Быстрое всасывание в желудочно-кишечном тракте, связывание с белками плазмы, частичный метаболизм в печени, выделение с мочой в течение 1—4 сут. Токсическая доза 500 мг. Смертельная доза 1200 мг. Токсическая кон­центрация в крови 400 мкг/л, смертельная 10—20 мг/л.

Избирательное токсическое действие: психотропное, нейротоксическое, кардиотоксическое, которое обусловлено стимуляцией адренергических процессов в мозге, блокирова­нием холинорецепторов, прямым токсическим действием на проводящие пути и мышцу сердца.

Клинические признаки и диагностика: в легких слу­чаях — сухость во рту, нарушение зрения, психомоторное возбуждение, ослабление перистальтики кишечника, за­держка мочи. Мышечные подергивания и гиперкинезы. При тяжелых отравлениях (1000 мг и более) —спутанность сознания вплоть до глубокой комы, приступы клонико-тонических судорог по типу эпилептиформных. Расстройства сердечной деятельности: бради- и тахиаритмии, атриовентрикулярная блокада, фибрилляции желудочков. Острая сер­дечно-сосудистая недостаточность (коллапс). Возможно развитие токсической гепатопатии, гипергликемии, пареза кишечника.

Неотложная помощь: 1) повторное промывание желудка, форсированный диурез. В тяжелых случаях — детоксикационная гемосорбция, перитонеальный диализ; 2) при тахиаритмии вводится 1 мл 0,05% раствора прозе-рина внутримышечно или 1 мл 0,05% раствора эз,ерина (физостигмина) подкожно или внутривенно повторно каждый час до урежения пульса до 60—70 в минуту; также вводится 400 мл 5—10% раствора лактата натрия, 100 мг лидокаина, 1—5 мл 0,1% раствора индерала внутривенно. При брадикардии вводят 1 мл 0,1% раствора атропина подкожно или внутривенно, при судорогах — 5—10 мг диазепама внутримышечно или внутривенно.

**Аспирин** (ацетилсалициловая кислота). Быстро всасы­вается в желудке и тонком кишечнике. Деацетилируется в плазме крови, выводится с мочой (80%) в течение 24—48 ч. Смертельная доза около 30—40 г, для детей — 10 г. Токси­ческая концентрация в крови 150—300 мг/л, смертельная— 500 мг/л.

Избирательное токсическое действие: психотропное, гемотоксическое (антикоагулянтное), которое связано со стиму­лирующим влиянием на ЦНС, снижением содержания в кро­ви протромбина, проконвертина.

Клинические признаки и диагностика: возбуждение, эйфория. Головокружение, шум в ушах, ослабление слуха, расстройство зрения. Дыхание шумное, учащенное. Бред, сопорозное состояние, кома. Иногда подкожные геморрагии, носовые, желудочно-кишечные, маточные кровотечения. Возможно развитие метгемоглобинемии, токсической нефропатии, метаболического ацидоза, периферических отеков.

Неотложная помощь: 1) промывание желудка, форсированный диурез, ощелачивание крови. Показаны ранний гемодиализ, гемосорбция; 2) при кровотечениях — 1 мл 1 % раствор викасола внутримышечно, 10 мл 10% раст­вора хлорида кальция внутривенно, при возбуждении 2 мл 2,5% раствора аминазина внутримышечно.

**Атропин** (белладонна, белена, дурман). Быстро всасы­вается через слизистые оболочки и кожные покровы, гидро-лйзируется в печени. Выводится с мочой, около 13% — в неизмененном виде в течение 14 ч. Избирательное токсиче­ское действие: психотропное, нейротропное (холинолити-ческое).

Клинические признаки и диагностика: сухость во рту и глотке, расстройство речи и глотания, нарушение ближнего видения, диплопия, светобоязнь, сердцебиение, одышка, го­ловная боль. Кожа красная, сухая, пульс частый, зрачки расширены, на свет не реагируют. Психическое и двига­тельное возбуждение, зрительные галлюцинации, бред, эпилептнформные судороги с последующей потерей сознания и развитием комы с выраженным холинолитическим синдро­мом.

Неотложная помощь: 1) при пероральном отравле­нии — промывание желудка через зонд, обильно смазанный вазелиновым маслом, форсированный диурез; 2) в коматоз­ном состоянии при отсутствии возбуждения вводят 1 мл 0,05% раствора прозерина или 1 мл 0,05% раствора эзерина подкожно; 3) при возбуждении — 2 мл 2,5% раствора ами­назина внутримышечно, 5—10 мг диазепама внутривенно. При резкой гипертермии вводят 10 мл 10% раствора сали-цилата натрия внутривенно, кладут лед на голову и паховые области. Показаны обертывание влажной простыней и обду-вание вентилятором.

**Бензодиазепина** производные: **элениум** (хлордиазепоксид, напотон, либриум), диазепам (седуксен, валиум), **оксазепам** (тазепам), **нитразепам** (эуноктин, радедорм). Всасываются в желудке в тонком кишечнике, связываются с белками плазмы. Детоксикация в печени, выведение с мочой и калом. Смертельная доза 1—2 г. Токсическая концентрация в крови 5—20 мг/л, смертельная — более 50 мг/л.

Избирательное токсическое действие: психотропное, нейротоксическое действие, обусловленное торможением ЦНС, ослаблением процессов возбуждения подкорковых об­разований, торможением вставочных нейронов спинного мозга и таламуса (центральная миорелаксация).

Клинические признаки и диагностика: см. Барбитураты.

Неотложная помощь. Форсированный диурез без ощелачивания крови, перитонеальный диализ, детоксика­ционная гемосорбция. См. Барбитураты.

**Изониазид** (ГИНК, римйфон, тубазид), производные: фтивазид, салюзид, метазид. Быстрое всасывание из желу­дочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в крови через 1—3 ч после приема, 50—75% препарата в ацетилированной форме выводится с мочой в течение 24 ч, 5—10% через кишечник. Избирательное токсическое дейст­вие: психотропное, нейротоксическое, судорожное.

Клинические признаки и диагностика: тошнота, рвота, боль в животе, слабость, головная боль, парестезии, су­хость во рту, тремор, атаксия, одышка, брадикардия, затем тахикардия. При тяжелых отравлениях — судороги эпилеп-тиформного типа с потерей сознания и расстройством дыха­ния. Возможно развитие токсической нефро- и гепатопатии.

Неотложная помощь: 1) промывание желудка че­рез зонд, солевое слабительное. Форсированный диурез с ощелачиванием крови. Гемодиализ; 2) 10 мл 5% раствора витамина Be внутривенно повторно; 3) эфирно-кислородный наркоз с миорелаксантами, аппаратная ИВЛ. Коррекция ацидоза 1000 мл 4% раствора гидрокарбоната натрия внутривенно.

**Кофеин** и другие ксантины — теофиллин, теобромин, эуфиллин, аминофиллин. Быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, деметилируется в организме, выводится с мочой в виде метаболитов, 10% — в неизмененном виде. Смертельная доза 20 г с большими индивидуальными раз­личиями, смертельная концентрация в крови более 100 мг/л.

Избирательное токсическое действие: психотропное, нейро­токсическое (судорожное).

Клинические признаки и диагностика: шум в ушах, голо­вокружение, тошнота, рвота, повышение температуры тела, сердцебиение. Возможны выраженное психомоторное воз­буждение, клонико-тонические судороги. В дальнейшем мо­гут развиться угнетение нервной системы вплоть до сопороз­ного состояния, выраженная тахикардия (до пароксизмаль-ной), сопровождающаяся гипотонией, сердечные аритмии. При передозировке препаратов теофиллина, кофеина, осо­бенно при внутривенном введении, возможен приступ клонико-тонических судорог и падение артериального давле­ния по типу ортостатического коллапса.

Неотложная помощь: 1) промывание желудка через зонд, солевое слабительное. Форсированный диурез. В тяжелых случаях детоксикационная гемосорбция; 2) 2 мл 2,5% раст­вора аминазина, в тяжелых случаях ввести 1 мл 2,5% раствора аминазина, 1 мл 1% раствора промедола, 2 мл 2,5% раствора пипольфена внутримышечно. При судоро­гах — 10 мл 2,5% раствора диазепама внутривенно. При пароксизмальной тахикардии — 1—5 мл 0,1% раствора инде-рала внутривенно.

**Литий** — лития карбонат. Всасывается в желудочно-кишечном тракте, распределяется равномерно во внутри­клеточной жидкости, 40% выводится с мочой, небольшая часть — через кишечник.

Смертельная доза 20 г. Токсическая концентрация в крови 13,9 мг/л, смертельная 34,7 мг/л.

Избирательное токсическое действие: психотропное, ней­ротоксическое, кардиотоксическое, нейротоксическое.

Клинические признаки и диагностика: тошнота, рвота, боль в животе, диарея, мышечная слабость, тремор конеч­ностей, адинамия, атаксия, сонливость, сопорозное состоя­ние, кома. Нарушение ритма сердца, брадиаритмия, сниже­ние артериального давления, острая сердечно-сосудистая недостаточность (коллапс). На 3—4-е сутки—токсическая нефропатия. Течение интоксикации волнообразное.

Неотложная помощь: 1) промывание желудка че­рез зонд. Форсированный диурез. В тяжелых случаях — ранний гемодиализ; .2) ввести 1,5—2 л 4% раствора бикар­боната натрия внутривенно и 20—30 мл 10% раствора хло­рида натрия каждые 6—8 ч в течение 1—2 сут внутривенно; 3) при снижении артериального давления— 1—2 мл 0,2% раствора норадреналина на 1 л 5% раствора глюкозы вну­тривенно капельно. Ввести 2 мл 1 % раствора аденозинтрифосфорной кислоты внутримышечно.

**Морфин** и другие наркотические анальгетики группы опия — опий, пантопон, героин, дионин, кодеин, текодин, фенадон, капли и таблетки желудочные, терпин, котермопс. Быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта и при парентеральном введении, детоксикация в печени путем конъюгации с глюкуроновой кислотой (90%), 75% выво­дится с мочой в первые сутки в виде конъюгатов. Смертель­ная доза при приеме внутрь морфина 0,5—1 г, при внутри­венном введении 0,2 г. Смертельная концентрация в крови 0,1—4 мг/л. Все препараты особенно токсичны для детей младшего возраста. Смертельная доза для детей до 3 лет кодеина 400 мг, фенадона — 40 мг, героина — 20 мг.

Избирательное токсическое действие: психотропное, нейротоксическое, обусловленное наркотическим эффектом, угнетающим влиянием на таламические области, пониже­нием возбудимости дыхательного и кашлевого центров, возбуждением центра блуждающих нервов.

Клинические признаки и диагностика: при приеме внутрь или парентеральном введении токсических доз препаратов развивается коматозное состояние (значительное сужение зрачков с ослаблением реакции на свет, гиперемия кожи, гипертонус мышц, иногда клонико-тонические судороги). В тяжелых случаях часто наблюдается нарушение дыхания и развитие асфиксии — резкий цианоз слизистых оболочек, расширение зрачков, брадикардия, коллапс, гипотермия. При тяжелом отравлении кодеином возможны нарушения дыхания при сохраненном сознании, а также значительное паление артериального давления,

Неотложная помощь: 1) повторное промывание желудка (даже при парентеральном введении морфина), активированный уголь внутрь, солевое слабительное. Форси­рованный диурез с ощелачиванием крови. Детоксикацион-ная гемосорбция; 2) 3—5 мл 0,5% раствора налорфина (анторфина) внутривенно; 3) 1—2. мл 0,1% раствора атро­пина подкожно; 2 мл 10% раствора кофеина подкожно; 2 мл кордиамина подкожно; 3 мл 5% раствора витамина bi внутривенно; согревание тела; ингаляция кислорода; ИВЛ.

**Хинин** — хинина гидрохлорид, дигидрохлорид, сульфат. Всасывается преимущественно в тонком кишечнике, макси­мальная концентрация в плазме через 30 мин после приема, 60—90% окисляется в печени, основная часть выводится с мочой. Смертельная доза около 10 г. Смертельная концент­рация в крови 12 мг/л.

Избирательное токсическое действие: психотропное, нейро-токсическое, кардиотоксическое, которое связано с угнете­нием ЦНС, дистрофией зрительного нерва, снижением возбудимости сердечной мышцы.

Клинические признаки и диагностика: при легком отрав­лении головная боль, головокружение, шум в ушах, наруше­ние зрения, диспептические расстройства, рвота, жидкий стул, боль в животе. В тяжелых случаях преобладают сер­дечно-сосудистая недостаточность, ускорение пульса и паде­ние артериального давления, нарушение проводимости серд­ца. Возможны клонико-тонические судороги, глубокое кома­тозное состояние с расширением зрачков и отсутствием их реакции на свет, нарушением дыхания. Иногда наблюдают­ся токсическое поражение печени, атрофия зрительного нерва.

Неотложная помощь: 1) внутрь активированный уголь, промывание желудка раствором перманганата калия 1:1000, солевое слабительное. Форсированный диурез с още­лачиванием крови, ранний гемодиализ, гемосорбция; 2) ле­чение токсического шока: 100 мл 40% раствора глюкозы внутривенно капельно с 10 ЕД простого инсулина; 10 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты внутримышечно; 300 мг гидрокортизона внутривенно; 3) при амблиопии показаны люмбальная пункция, 3 мл 5% раствора витамина bi внут­ривенно; 10 мл 1% раствора никотиновой кислоты внутри­венно.

**Эфедрин.** Быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, при парентеральном введении выводится в неизме­ненном виде с мочой в первые 12 ч 75%, полностью выво­дится в сроки до 24 ч.

Избирательное токсическое действие: нейротоксическое (симпатомиметическое), психотропное (возбуждающее). Смертельная доза для взрослых 2 г, для детей до 3 лет 200 мг. Может использоваться с целью наркотизации в растворе перманганата калия («эфедрой»).

Клинические признаки и диагностика: тошнота, рвота, головная боль, беспокойство, повышение температуры, потливость, тахикардия, одышка, расширение зрачков, цветное видение, психомоторное возбуждение, опистотонус, судо­роги, артериальное давление повышено. В тяжелых случаях кома, нарушение дыхания, снижение артериального давле­ния.

Неотложная помощь: 1) при приеме внутрь — промывание желудка через зонд, активированный уголь внутрь, солевое слабительное. Форсированный диурез. В тя­желых случаях ранний гемодиализ; 2) при возбуждении и повышении артериального давления — 2 мл 2,5% раствора аминазина внутримышечно. При судорогах — 20 мг диазепама внутривенно.

**Эфиры.** Быстро всасываются через дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, кожные покровы. Выводятся в неизмененном виде легкими, часть депонируется в жирах печени, мозговой ткани, выводится с мочой.

Избирательное токсическое действие: психотропное, нар­котическое.

Клинические признаки и диагностика: при ингаляции раздражение слизистой оболочки глаз (слезотечение, резь в глазах), верхних дыхательных путей (кашель, бронхорея, иногда бронхоспазм, возможен токсический отек легких). При приеме внутрь — саливация, тошнота, рвота, боль в животе. Сонливость, атаксия, потеря сознания вплоть до глубокой комы, иногда психомоторное возбуждение, судо­роги. Возможны повышение артериального давления, тахи­кардия. Частое осложнение при выходе из комы — угнете­ние дыхания, в дальнейшем бронхопневмония. На 3—5-е сутки развиваются признаки токсической гепатопатии, нефропатии, острая печеночно-почечная недостаточность. При контакте с кожей возможен дерматит.

Неотложная помощь: 1) при приеме внутрь — про­мывание желудка через зонд. При ингаляции прекращение контакта с парами эфиров. При попадании на кожу — об­мывание водой. Форсированный диурез. При тяжелых от­равлениях — ранний гемодиализ, перитонеальный диализ; 2) сердечно-сосудистые средства. Для купирования сали­вации 1 мл 0,1% раствора атропина подкожно; 10 мл 2,4% раствора эуфиллина внутривенно. Лечение токсического отека легких. Щелочные и масляные ингаляции. При упор­ном кашле — дионин, кодеин. Для профилактики пневмо­нии — антибиотики. Лечение токсической гепатопатии, нефропатии. При поражении глаз орошение изотоническим раствором гидрокарбоната натрия, закапывание 1% раство­ра новокаина.

*Глава 12*

**ОТРАВЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ И ЕГО СУРРОГАТАМИ**

**12.1. РАСПРОСТРАНЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ АЛКОГОЛЕМ**

Острые отравления алкоголем наиболее широко распрост­ранены в странах северных и средних широт, где крепких алкогольных напитков потребляют больше. Это во многом связано с особенностями климата, питания, образа жиз­ни и др. Алкогольные отравления в течение многих лет за­нимают ведущее место среди бытовых отравлений в нашей стране по абсолютному числу летальных исходов — более 60% всех смертельных отравлений обусловлено алкоголем. Около 98% летальных исходов наступает на догоспитальном этапе и лишь 1—2% больных умирает в медицинских учреж­дениях. Среди госпитализированных около 90% составляют больные хроническим алкоголизмом.

В начале нашего века организованная борьба с распрост­ранением пьянства и отравлений алкоголем нередко стала принимать категорический характер в виде установления «сухого закона» с полным запрещением продажи спиртных напитков (в Скандинавских странах, США, в России и др.). Однако эти крайние меры не оправдали себя, так как при заметном уменьшении общего числа отравлений алкоголем значительно увеличилось число смертельных отравлений в результате подпольной реализации высокотоксичных само­дельных алкогольных напитков.

**12.2. ОСТРОЕ АЛКОГОЛЬНОЕ ОТРАВЛЕНИЕ (АЛКОГОЛЬНАЯ КОМА)**

**12.2.1. Общие токсикологические сведения**

Острые отравления алкоголем обычно связаны с приемом этилового спирта или напитков, содержащих более 12% этилового спирта.

В токсикокинетике этанола выделяют две фазы распре­деления: резорбции (всасывания) и элиминации (выделе­ния). В первой фазе насыщение этанолом органов и тканей происходит значительно быстрее, чем его биотрансформация и выделение, вследствие чего его концентрация в крови повышается. Он легко проникает через тканевые мембраны, быстро всасывается в желудке (20%) и тонком кишечнике (80%), в среднем через 1,5 ч его концентрация в крови до­стигает максимального уровня. В органах с интенсивным кровоснабжением (мозг, печень, почки) динамическое равновесие концентрации этанола в крови и тканях уста­навливается в течение нескольких минут. Спиртные напитки крепостью до 30% всасываются быстрее. Пищевые массы в желудке замедляют всасывание алкоголя вследствие адсорбционных свойств. При приеме натощак, при повтор­ных приемах, а также у людей с заболеваниями желудка (гастрит, язвенная болезнь) скорость резорбции значительно выше. В печени 90%. поступившего в организм этанола подвергается окислению (скорость окисления 6—7 г/ч) с участием фермента алкогольдегидрогеназы по следующей схеме: этанол -> ацетальдегид ->- уксусная кислота -> угле­кислый газ и вода.

В обычных условиях незначительная часть этанола (1—2%) окисляется до ацетальдегида ферментом каталазой, который находится во всех тканях (мышцы и др.). Эта доля значительно увеличивается при алкогольных эксцессах и является важной составной частью развития острой и хронической толерантности к алкоголю. Около 10% всосав­шегося алкоголя выделяется в неизмененном виде через лег­кие и с мочой в .течение 1*—*12 ч. Определение указанных выше фаз распределения этанола имеет большое диагности­ческое и судебно-медицинское значение. Для этого подсчи­тывают соотношение его концентраций в моче и крови. В фа­зе резорбции оно меньше единицы (около 0,68 — от 0,98 до 0,34). В фазе элиминации это соотношение всегда больше единицы (около 1,26 — от 1,39 до 1,08). Для отрезка време­ни между точками максимального содержания этанола в крови и моче это среднее соотношение близко к единице (около 1,03— от 1,25 до 0,83).

Этанол оказывает психотропное действие, связанное с наркотическим эффектом, ослабляющим тормозной процесс в ЦНС. При тяжелых отравлениях подавлены процессы возбуждения, что обусловлено изменением метаболизма мозговой клетки, нарушением функции медиаторных систем, снижением утилизации кислорода.

Наркотический эффект этанола зависит от скорости резорбции (чем быстрее нарастает концентрация алкоголя в крови, тем более выражено наркотическое действие при идентичных концентрациях у одного и того же больного), фазы интоксикации (в фазе резорбции наркотический эффект этанола выше, чем в фазе элиминации, при одинаковых концентрациях в крови), концентрации в крови, толерант­ности к алкоголю. Важную роль в. токсическом эффекте алкоголя играет развитие метаболического ацидозд, причи­ной которого являются кислые продукты его биотрансфор­мации (ацетальдегид, уксусная кислота).

Смертельная разовая доза этанола составляет 4--12 г/кг (в среднем 300 мл 96% этанола при отсутствии приобре­тенной толерантности). Алкогольная кома развивается при концентрации этанола в крови около 3 г/л, смертельная концентрация 5—6 г/л.

**12.2.2. Клиническая картина и осложнения алкогольного отравления**

В течение острого отравления алкоголем можно выделить следующие наиболее характерные патологические синдромы: коматозное состояние и другие неврологические расстройст­ва, нарушения внешнего дыхания, нарушения функции сердечно-сосудистой системы на токсикогенной стадии; психоневрологические расстройства, воспалительные пора­жения органов дыхания, миоренальный синдром на сома­тогенной стадии.

На токсикогенной стадии заболевания тяжесть состояния больного определяют глубина комы и сопутствующие ослож­нения. Выделяют две стадии алкогольной комы: поверхност­ную кому (неосложненную и осложненную) и глубокую кому (неосложненную и осложненную).

Поверхностная кома проявляется потерей сознания, отсутствием речевого контакта, снижением корнеальных, зрачковых рефлексов, резким угнетением болевой чувстви­тельности. Неврологическая симптоматика — снижение или повышение мышечного тонуса и сухожильных рефлексов, .патологические глазные симптомы («игра зрачков», плаваю­щие движения глазных яблок, анизокория) непостоянна. Повышение мышечного тонуса сопровождается тризмом жевательной мускулатуры, появлением менингеальных симптомов, миофибрилляций с преимущественной локали­зацией на грудной клетке и шее. Величина зрачков может быть различной, но чаще наблюдается миоз. В клиническом течении поверхностной алкогольной комы выделяют два периода с различной реакцией на болевое раздражение. В первом периоде укол или давление в болевых точках тройничного нерва сопровождается расширением зрачков, мимической реакцией, защитными движениями рук. Подоб­ную реакцию вызывает воздействие нашатырного спирта, лечебные мероприятия (промывание желудка, подкожные инъекции и др.). Во втором-периоде в ответ на подобные раздражения появляются лишь слабый гипертонус рук и ног, миофибрилляций; зрачковая реакция непостоянна.

Содержание алкоголя в крови при поверхностной алко­гольной коме имеет большой диапазон (2—6 г/л), что зависит от разной острой и хронической толерантности к алкоголю, состояния функции печени и др.

Глубокая кома выражается полной утратой болевой чувствительности, отсутствием или резким снижением кор­неальных, зрачковых, сухожильных рефлексов, мышечной атонией, снижением температуры тела. Содержание алкого­ля в крови и моче также колеблется в довольно больших пределах (соответственно 3—7,5 г/л и 3—8,5 г/л).

Таким образом, неврологическая симптоматика алкоголь­ной комы, особенно глубокой, нехарактерна только для данной патологии. Изложенное выше представляет собой вари­анты наркотической комы.

ЭЭГ при поверхностной коме — дезорганизованная за­медленная основная активность (8—10 кол/с с амплитудой 10—80 мкВ), на фоне которой регулярно возникают синхрон­ные вспышки дельта (1—4 кол/с с амплитудой 60— 180 мкВ) и тета (4—7 кол/с с амплитудой 50—100 мкВ)-активности. При глубокой коме — мономорфная синусои­дальная дельта-активность (1—4 кол/с с амплитудой 100— 240 мкВ), на фоне которой регистрируются единичные эле­менты основной активности мозга.

Нарушения внешнего дыхания обусловлены различными обтурационно-аспирационными осложнениями в виде западения языка, гиперсаливации и бронхореи, аспирации рвотных масс, ларингобронхоспазма. Клинически отмечают­ся стридорозное учащенное дыхание, аритмия и дезоргани­зация акта дыхания, акроцианоз, набухание шейных вен, крупнопузырчатые хрипы над крупными бронхами, расши­рение зрачков. Аспирация содержимого желудка нередко приводит к развитию ателектазов легких или синдрома Мендельсона.

Нарушение дыхания по центральному типу — более редкое осложнение, встречается только в глубокой алкоголь­ной коме. Наиболее тяжелые дыхательные нарушения яв­ляются ведущей причиной смерти в остром периоде отравле­ния на догоспитальном этапе при отсутствии медицинской помощи.

Расстройства дыхания сопровождаются нарушением КОС. Метаболический ацидоз при алкогольной коме компен­сируется в какой-то степени дыхательным алкалозом, срыв компенсаторных возможностей приводит к комбинирован­ному декомпенсированному ацидозу.

Нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы при алкогольной коме неспецифичны. Наиболее постоянным клиническим симптомом, независимо от глубины коматозно­го состояния, является тахикардия.

Артериальное давление у больных в поверхностной коме колеблется от умеренного повышения до незначительного снижения, а затем выравнивается. В глубокой коме с нара­станием угнетения стволовых механизмов регуляции сосу­дистой системы происходит снижение сосудистого тонуса, что обусловливает падение артериального давления вплоть до коллапса.

Исследования центральной гемодинамики свидетельству­ют о явлениях гиповолемии, наиболее выраженных при глубокой коме. Повышение гематокрита крови, гиперкоагу­ляция с ацидозом и общей гипотермией приводят к наруше­нию реологических свойств крови, что обусловливает рас­стройства микроциркуляции, бледность и мраморность кожных покровов, цианоз, инъецированность склер.

Изменения ЭКГ (снижение сегмента S—*Т,* отрицатель­ный зубец *Т,* экстрасистолия) наиболее часто отмечаются при глубокой коме, они непостоянны и обратимы. Эти нару­шения вторичны, они связаны с общими изменениями гомеостаза при алкогольной коме. Явного кардиотоксического действия этанола при весьма высоких концентрациях его в крови не отмечается. Наблюдаемые расстройства гемоди-намики связаны в основном с нарушением регуляции сосу­дистого тонуса. Однако при хронических сердечно-сосуди­стых заболеваниях, особенно при алкогольной кардиомиопатии, возможны стойкие нарушения ритма и проводимости сердца.

Поздние осложнения касаются прежде всего нервно-психической сферы.

Выход из алкогольной комы бывает различным. У боль­шинства больных наблюдаются периоды психомоторного возбуждения. После истощения двигательной активности возбуждение сменяется сном. В просоночном состоянии у больных алкоголизмом периоды психомоторного возбужде­ния удлиняются и, наоборот, периоды засыпания укорачи­ваются.

При двигательном возбуждении иногда бывают короткие эпизоды иллюзорного восприятия окружающего, слуховые, зрительные галлюцинации. Они сопровождаются чувством страха и тревоги, а по выздоровлении оцениваются боль­ными как сон, перемежающийся с явью.

Значительно реже, как правило, у лиц без длительного алкогольного анамнеза, восстановление сознания сопровож­дается адинамией, сонливостью, астенизацией без психомо­торного возбуждения.

Тяжелое отравление иногда провоцирует судорожный синдром, который наиболее часто возникает в первые часы после выхода из коматозного состояния. Приступ клонико-тонических судорог сопровождается нарушением дыхания вследствие тризма жевательной мускулатуры, бронхореи и гипертонуса скелетных мышц, но разрешается обычно бла­гополучно в течение нескольких минут с последующей затор­моженностью и астенизацией. Судорожный синдром разви­вается у страдающих алкогольной энцефалопатией и подоб­ные приступы отмечаются в анамнезе.

В посткоматозный период у больных алкоголизмом раз­вивается синдром похмелья. Если его лечению уделяется недостаточно внимания, то может развиться алкогольный делирий, имеющий некоторые отличия от классической белой горячки. У перенесших алкогольную кому делириоз-ный синдром развивается ^непосредственно после выхода из коматозного'состояния либо спустя несколько часов, т.е. практически без периода воздержания от алкоголя. Он сравнительно легко поддается лечению, обычно бывает абортивным, митигированным.

Более редким осложнением является алкогольный амавроз. Резко прогрессирующее ослабление зрения вплоть до полной слепоты развивается за несколько минут. При этом ширина зрачков соответствует освещенности, сохра­няется живой зрачковый рефлекс. Алкогольный амавроз, вероятно, имеет психогенное происхождение и самостоятель­но исчезает. Зрение восстанавливается полностью в течение нескольких часов.

Воспалительные поражения органов дыхания (трахео-бронхиты и пневмонии) часто бывают осложнениями у лиц, перенесших аспирационно-обтурационные нарушения дыха­ния во время комы. Трахеобронхиты и пневмонии отли­чаются бурным (первые сутки) развитием и течением. Пнев­монии локализуются преимущественно в нижнезадних отделах легких.

Одним из редких, но наиболее тяжелых осложнений считается миоренальный синдром. Неудобное положение тела в коматозном состоянии (подвернутые под себя, согну­тые в суставах конечности) приводит к сдавливанию ма­гистральных сосудов конечностей и нарушению их крово­снабжения. Общие расстройства микроциркуляции при ал­когольной коме усугубляются локальным, вследствие воз­действия собственного веса, так называемым позиционным давлением на отдельные группы мышц, в результате чего развивается ишемический коагуляционный некроз мышц. При возвращении сознания больные жалуются на боль, ограничение движений, нарастающий отек пораженных ко­нечностей. Отек плотный, деревянистый, циркулярно охва­тывает конечность, иногда, в зависимости от площади пора­жения, распространяется на ягодицу или грудную клетку, как правило, с одной стороны. В результате сдавления нервных стволов развиваются невриты со снижением всех видов чувствительности. Миоренальный синдром сопровож­дается выделением в 1—2-е сутки грязно-бурой мочи, содер­жащей миоглобин, и развитием токсической нефропатии. При запоздалом или недостаточно интенсивном лечении развивается острая почечная недостаточность.

**12.2.3. Дифференциальная диагностика алкогольной комы**

Диагностика алкогольной комы основывается прежде всего на клинической картине отравления, данных ЭЭГ и лабораторных данных.

Отсутствие явной положительной динамики состояния больного в коме в течение 3 ч под воздействием терапии свидетельствует о нераспознанных осложнениях (черепная-травма, ателектазы легких и др.) или ставит под сомнение правильность диагноза алкогольной комы.

Наибольшие трудности представляет дифференциальная диагностика данного заболевания с коматозными состояниями, вызванными следующей патологией, сочетающейся с алкогольным опьянением:

1. Черепная травма, острое нарушение мозгового крово­обращения.

2. Отравления ложными суррогатами ,алкоголя (хлори­рованные углеводороды, метанол, этиленгликоль).

3. Отравления снотворными препаратами, наркотиками и транквилизаторами.

4. Гипогликемическая кома.

Из современных экспресс-методов количественного опре­деления этанола бесспорным преимуществом обладает газожидкостная хроматография, позволяющая попутно с основным исследованием выявить в биологических жидко­стях ряд веществ наркотического действия (метанол, выс­шие спирты, хлорированные углеводороды и др.).

Средняя концентрация алкоголя в крови при поступлении больных в коматозном состоянии 3,5—5,5 г/л. Полной кор­реляции между глубиной комы и концентрацией этанола в крови нет, хотя прослеживается тенденция к углублению коматозного состояния с увеличением количества алкоголя в крови. Более того, одни и те же концентрации встречаются иногда у лиц в состоянии алкогольного опьянения и алко­гольной комы. Концентрация этанола в крови сама по себе не может служить критерием тяжести алкогольного отравле­ния. Диагноз должен быть основан на клинических данных о глубине алкогольной комы с лабораторным подтвержде­нием.

Важным диагностическим тестом при алкогольной коме является расчет отношения концентраций этанола в моче и крови (табл. 16).

Таблица 16

**Соотношение концентрации алкоголя в крови и моче больных на различной стадии алкогольной комы**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Клинические стадии ал- | Концентрация алкоголя в крови (г/л) | | | Отношение концентрации алкоголя в |
|  | макс. | мин. | М±m | моче и крови |
| Поверхностная кома I степени | 5,17 | 3,25 | 4,64 ±0,26 | 1,34 |
| Поверхностная кома II степени | 6,4 | 3,25 | 4,02 ±0,33 | 1,22 |
| Глубокая кома | 5,52 | 3,44 | 4,34±0,15 | 0,97 |

Более 90% больных поступает в стационар в фазе элиминации алкоголя, когда отношение концентраций этано­ла в моче и крови составляет 1,2.

**12.2.4. Комплексное лечение отравлений алкоголем**

Больные в состоянии алкогольной комы нуждаются в интенсивной терапии, для чего госпитализируются в центры по лечению отравлений или в стационары, где возможны экстренная диагностика и реанимация. Своевременная медицинская помощь на догоспитальном этапе обычно опре­деляет благопрятный исход.

Оказание помощи должно начинаться с восстановления адекватной легочной вентиляции в зависимости от форм нарушения дыхания. В случаях аспирационно-обтурацион-ных расстройств дыхания проводят туалет полости рта. При поверхностной коме вводят воздуховод, при глубокой коме выполняют интубацию с последующим отсасыванием содержимого верхних дыхательных путей. Для снижения гиперсаливации и бронхореи подкожно вводят атропин (1—2 мл 0,1% раствора). При нарушении дыхания по централь­ному типу необходима ИВЛ после интубации трахеи. При смешанной форме сначала устраняют аспирационно-обтурационные нарушения, а затем проводят ИВЛ. Пока­зана ингаляция кислорода. Для разрешения ателектазов проводят постуральный дренаж и тяжелую перкуссию груд­ной клетки. После установления адекватного дыхания больным промывают желудок через зонд.

При тяжелых гемодинамических расстройствах прово­дится противошоковая терапия: внутривенное введение плазмозаменителей — полиглюкина, гемодеза или реополи-глюкина (400 мл), 5% раствора глюкозы (400 мл), изотони­ческого раствора хлорида натрия (400 мл); показаны сердечно-сосудистые средства в терапевтических дозах (кор­диамин, эфедрин), а при стойкой гипотонии — преднизолон 60—100 мг внутривенно капельно на растворе глюкозы. Введение бемегрида или больших доз аналептиков противо­показано из-за опасности развития эпилептиформных при­падков и обтурационных нарушений дыхания.

Желудок промывают через зонд больному, лежащему на боку, 5—8 л обычной воды комнатной температуры порциями по 400—700 мл до чистых промывных вод. Осо­бое внимание следует уделить возможно более полному удалению последней порции промывных вод, что достигается введением зонда на разную глубину и умеренным давлением на эпигастральную область больного. Пренебрежение этим иногда приводит к аспирации промывных вод при рвоте на выходе из коматозного состояния, когда интубационная трубка удаляется после восстановления рефлексов.

При невозможности интубации трахеи промывание же­лудка больным в глубокой коме не рекомендуется.

С целью коррекции метаболического ацидоза внутри­венно вводят 600—1000 мл 4% раствора гидрокарбоната натрия.

Для ускорения окисления алкоголя внутривенно вводят 500 мл гипертонического (20%) раствора глюкозы с 20 ЕД инсулина и комплексом витаминов: 3—5 мл 5% раствора витамина В1 3—5 мл 5% раствора витамина B6 3—5 мл 1% раствора никотиновой кислоты, 5—10 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты, оказывающих дезинтоксикационное действие и способствующих нормализации обменных про­цессов.

При выраженном обтурационно-аспирационном синдроме показана экстренная санационная бронхоскопия. Лечение осложнений алкогольного отравления представлено в разде­лах, посвященных нарушению функции дыхания, печени и почек.

**12.3. ОТРАВЛЕНИЯ СУРРОГАТАМИ АЛКОГОЛЯ**

Суррогаты алкоголя подразделяют на приготовленные на основе этилового спирта и содержащие различные при­меси и на не содержащие этилового спирта и представля­ющие собой другие одноатомные или многоатомные спирты.

К первой группе относят гидролизный и сульфитный спирты (спирт этиловый, полученный из древесины путем гидролиза), денатурат (технический спирт с незначительной примесью метилового спирта и альдегидов), одеколоны и лосьоны (распространённые косметические средства, со­держащие до 60% этилового спирта, эфирные масла и др.), клей БФ на основе фенольно-формальдегидной смолы и поливинилацеталя, растворенных в этиловом спирте, ацето­не, политуру (технический этиловый спирт с ацетоном, бутиловым и амиловым спиртами), «нигрозин» (морилка для дерева, которая содержит этиловый алкоголь и красящие вещества, вызывающие интенсивное и длительное прокрашивание кожных покровов и слизистых оболочек в синий цвет). Отравление морилкой необходимо деффернцировать с метгемоглобинемией. Клиническое течение благоприятное. Все перечисленные вещества при приеме внутрь вызывают клиническую картину алкогольной интоксикации.

Ко второй группе относятся метиловый спирт и этилен-гликоль.

**12.3.1. Острое отравление метиловым спиртом (метанол, древесный спирт)**

Метанол быстро всасывается в желудке и тонком кишеч­нике, метаболизируется в основном в печени с помощью фермента алкогольдегидрогеназы до образования формаль­дегида и муравьиной кислоты, которые обусловливают высокую токсичность метанола. Окисление метанола про­текает значительно медленнее, чем этилового спирта. Мета­нол и его метаболиты выводятся почками, а часть (15%) — в неизмененном виде через легкие.

Токсическое действие связано с угнетением ЦНС, раз­витием тяжелого метаболического ацидоза, поражением сетчатки глаза и дистрофией зрительного нерва.

Летальная доза при приеме внутрь 100 мл (без пред­варительного приема этанола). Токсическая концентрация в крови 300 мг/л, смертельная — более 800 мг/л.

Клиника интоксикации: опьянение выражено слабо, появ­ляется тошнота. Через 1—2 сут нарастают симптомы ин­токсикации — рвота, боли в животе, головная боль, голово­кружение, боль в икроножных мышцах, неясность видения, мелькание «мушек» перед глазами, диплопия, слепота; отмечаются мидриаз и ослабленная реакция зрачков на свет. Сознание спутано, возможно психомоторное возбужде­ние.

Нередко развиваются судороги, ригидность затылочных мышц, гипертонус мышц конечностей, кома. Кожа и сли­зистые оболочки сухие, гиперемированы, с цианотичным оттенком. Тахикардия с последующим замедлением и нарушением ритма сердца. Артериальное давление сначало повышено, затем падает. Острая сердечно-сосудистая недостаточность быстро прогрессирует в сочетании с цен­тральными нарушениями дыхания.

Неотложная помощь: методы детоксикации — промы­вание желудка, форсированный диурез с ощелачиванием плазмы, ранний гемодиализ, перитонеальный диализ.

Специфическая терапия: 30% раствор этилового алко­голя внутрь по 50 мл через 3 ч или 5% раствор внутри­венно— доза чистого алкоголя 1—2 г/(кг-сут).

При нарушении зрения — супраорбитальное введение атропина, гидрокортизона. Повторные люмбальные пункции, коррекция метаболического ацидоза.

**12.3.2. Острое отравление этиленгликолем**

Первые случаи отравления этиленгликолем в нашей стра­не отмечены в период Великой Отечественной войны, когда этот препарат в качестве антиобледенителя и тормозной жидкости стал применяться для обслуживания боевой техники в авиации и танковых войсках.

Этиленгликоль относится к дегидроксильным высшим спиртам и входит в состав антифриза и тормозной жид­кости. Он быстро всасывается в желудке и кишечнике, выделяется в неизмененном виде почками (20—30%), около 60% окисляется в печени под воздействием алкоголь­дегидрогеназы с образованием гликолевого альдегида, глиоксаля, щавелевоуксусной кислоты и др. Эти продукты биотрансформации этиленгликоля проникают в специфиче­ские клетки печени и почек, резко повышают осмотическое давление внутриклеточной жидкости, что сопровождается развитием их гидропической («баллонной») дистрофии (см. рис. 12). Так возникает острая печеночно-почечная недостаточность, морфологической основой которой служит баллонная дистрофия гепатоцитов в центре печеночных до­лек и нефротелия канальцев почек с исходом в их колликвациозный некроз. В тяжелых случаях отравлений при токсической коме возможно подобное поражение нервных клеток ЦНС с развитием отека мозга.

Различают 3 периода интоксикации: начальный, продол­жается до 12 ч, преобладают симптомы поражения ЦНС по типу алкогольного опьянения; нейротоксический, когда прогрессируют симптомы поражения ЦНС и присоединя­ются нарушения дыхания и сердечно-сосудистой системы; нефротоксический, на 2—5-е сутки в клинической картине интоксикации преобладают симптомы поражения почек.

При тяжелых отравлениях пострадавший теряет созна­ние, возникает ригидность затылочных мышц, клонико-тонические судороги, повышение температуры тела. Дыха­ние глубокое, шумное. Явления острой сердечно-сосудистой недостаточности (коллапс, отек легких). На 2—5-е сутки развиваются токсическая гепатопатия и нефропатия вплоть до острой почечной или острой печеночно-почечной недоста­точности. Возможна острая боль в животе, связанная с прогрессирующим отеком («глаукомой») почек.

Неотложная помощь: методы детоксикации — промывание желудка через зонд, форсированный диурез. В 1—2-е сутки — гемодиализ, перитонеальный диализ, гемосорбция.

Специфическая терапия: 30% раствор этилового алко­голя в 1—2-е сутки внутрь по 50 мл через 3 ч или 5% раствор этилового алкоголя внутривенно из расчета дозы чистого алкоголя 1—2 г/(кг-сут), 10% раствор хлорида кальция или глкжоната кальция по 10—20 мл внутривенно повторно (для связывания образующейся щавелевой кислоты).

При возбуждении 10 мл 25% раствора сульфата магния внутримышечно, спинномозговая пункция.

Лечение ацидоза — внутривенно до 1000—1500 мл 4% раствора гидрокарбоната натрия в сутки.

При позднем поступлении больных в стационар (3—5-е сутки) с явлениями острой печеночно-почечной недостаточ­ности необходимо программное лечение гемодиализом, при его безуспешности — пересадка донорской почки.

*Глава 13*

**ОТРАВЛЕНИЯ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ**

**13.1. РАСПРОСТРАНЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ**

Фосфорорганические вещества (ФОВ) имеют широкое при­менение в сельском хозяйстве в качестве инсектицидов, акарицидов (средств для уничтожения клещей), фунгицидов (для борьбы с возбудителями болезней растений), гербици­дов (для уничтожения сорной растительности), дефолиантов (средств, вызывающих опадение листьев и облегчающих созревание и машинную уборку некоторых культур, напри­мер хлопчатника), десикантов (препаратов, способствующих подсушиванию растений), родентицидов (средств для борь­бы с грызунами). ФОВ используется для обработки садов, виноградников, овоще-бахчевых и технических, зерновых и зерново-бобовых культур, в животноводстве — для борьбы с эктопаразитами животных.

В быту ФОВ применяются против домашних насекомых, для обработки садовых участков.

К ФОВ относятся боевые отравляющие вещества из группы «нервных ядов» («V-газы), имеющиеся на воору­жении многих армий капиталистических стран.

Отравления, аналогичные воздействию ФОВ, впервые описаны еще в XVII веке мореплавателем Куком и ан­глийским путешественником Левингтоном. По свидетельству последнего, в Калабаре (Нигерия) с древних времен было известно ядовитое действие бобов вьющегося растения физостигмина вененозум. В его семенах содержится чрезвы­чайно ядовитый алкалоид физостигмин (эзерин).

Отравление эзерином получило подробное описание в первом руководстве по токсикологии на русском языке [Пеликан Е., 1878]. Однако механизм токсического действия эзерина был понят только во втором десятилетии XX века, с открытием фермента холинэстеразы. Было установлено, что физостигмин блокирует этот фермент и вызывает нарушение нервной проводимости в центральной и периферической нер­вной системе. Такие яды получили название антихолинэстеразных веществ, а само открытие было использовано для получения синтетических заменителей физостигмина. Обнару­жены другие антихолинэстеразные яды групп ФОВ, меха­низм действия которых аналогичен действию физостигмина.

В 1932 г. в Берлинском университете доцент Lange и его ассистентка Kruger занялись изучением химических свойств ФОВ. Испытав на себе их токсическое действие, они впер­вые его описали. Многие ФОВ долго носили название «эфиров Ланге».

В период Великой Отечественной войны вновь вернулись к изучению ФОБ в Германии, в лаборатории Шредера, которая занялась поиском боевых отравляющих веществ. К концу 1942 г. были получены табун, зоман, в 1944 г.— зарин.

После войны в Америке ФОВ начали использовать в качестве пестицидов. В 1949 г. появилось первое сообщение американского автора G. Grob о случаях острых отравлений паратионом среди фермеров (в том числе 6 летальных). В 1954 г. Р. Л. Казакевич впервые описал отравление ФОВ среди сельскохозяйственных рабочих в нашей стране.

С 50-х годов отравления ФОВ быстро распространялись по всем странам мира. В Японии в 1955 г. сообщили о 1777 случаях отравлений, из которых 306 оказались смер­тельными, в 1957 г.— о 7047 случаях, в том числе о 1984 смертельных.

К 1968 г. за 20 лет в 60 странах мира зарегистрировано 34 000 отравлений фосфорорганическими веществами, из них в Азии— 15032, в Америке—14452, в Европе — 3410, в Африке — 955, в Австралии — 116. 73% случаев отравлений связано с употреблением фосфорорганических веществ.

В РСФСР больные с острыми отравлениями ФОВ состав­ляют 10—15% всех поступающих в специализированные токсикологические центры. Неправильное хранение этих пре­паратов, применение в повышенных концентрациях, ошибоч­ное использование с целью самолечения кожных заболева­ний (чесотка, педикулез), случайное употребление внутрь в состоянии алкогольного опьянения вместо спиртных напит­ков, различных лекарственных препаратов — основные при­чины острых отравлений. Кроме того, возможно использова­ние ФОВ с целью самоубийства. Госпитальная летальность при данной патологии составляет в настоящее время 20— 24%.

**13.2. ОБЩИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ**

**13.2.1. Химические свойства фосфорорганических веществ**

Все ФОВ являются эфирами фосфорной кислоты. Впер­вые еще в начале нашего века акад. А. А. Арбузов и его сын, химики из Казанского университета, изучили химиче­ские свойства этих препаратов. ФОВ имеют общую формулу: R1 0(S),

\ //

P

R2/ \ O(S)X

где R1 и R2 могут быть различными или одинаковыми алкилами, алкоксилами, алкиламинами; X — остаток органиче­ской или неорганической кислоты (галогены, циан-группа, остаток нитрофенола, у многих ФОВ — остаток замещенной фосфорной кислоты).

Синтез различных препаратов осуществляется путем изменения радикалов (R). По химическому строению ФОВ подразделяются на следующие группы: 1) эфиры тиофосфорной кислоты — метафос (диметилпаратион), метилэтилтиофос, метилнитрофос, трихлорметафос (ТХМ), трихлор-метафос-3 (ТХМ-3); 2) эфиры дитиофосфорной кислоты — карбофос (малатион), фосфамид, антио, фталофос, фозалон;

3) амиды пирофосфорной кислоты — октаметиламид и др.;

4) эфиры фосфорной кислоты — хлорофос, дихлордивинил-фосфон (ЛДВФ).

ФОВ представляют собой либо твердые кристаллические вещества, либо прозрачные или желтовато-коричневые, часто маслянистые жидкости, имеющие непрятный специфи­ческий запах.

Большинство ФОВ обладают высокой летучестью, тяже­лее воды (плотность 1,1—1,7), хорошо растворимы в орга­нических растворителях (ксилол, толуол, ацетон, хлороформ и др.) и плохо растворимы в воде. Однако некоторые препараты (хлорофос, метилацетофос и др.) растворимы в воде. Благодаря хорошей жиро- и водорастворимости ФОВ легко проникают через неповрежденную кожу, раз­личные биологические мембраны, гематоэнцефалический барьер.

Важным свойством ФОВ является их малая стойкость, связанная со способностью быстро, в течение нескольких суток, гидролизоваться в щелочной среде, при воздействии высокой температуры. Однако в кислых почвах или в слабо­кислой среде в растениях и животных тканях некоторые ФОВ сохраняются до нескольких месяцев.

Своеобразные изменения претерпевают ФОВ под влияни­ем физических и химических факторов внешней среды (изомеризация, трансалкилирование), в процессе которых образуются более активные и токсичные соединения. Эти реакции возможны при хранении водных растворов ФОВ. Например, при температуре 35° С в течение 1 сут токсично­сть метилмеркаптофоса увеличивается в 30 раз.

**13.2.2. Токсикокинетика фосфорорганических веществ**

ФОВ могут поступать в организм через рот, кожу, дыха­тельные пути. При поступлении через рот всасывание начи­нается уже в полости рта и продолжается в желудке и тонком кишечнике. Препараты быстро проникают в кровоток, через гематопаренхиматозный и гематоэнцефалический барьеры во все органы и ткани, где распределяются равно­мерно. Более высокие концентрации препаратов могут опре­деляться в почках, печени, легких, кишечнике. Иные законо­мерности наблюдаются при распределении ионизированных ФОВ, в молекуле которых имеются положительно заряжен­ные атомы серы и азота. Эти соединения плохо проникают через поляризованные биологические мембраны, в частности, почти не проходят через гематоэнцефалический барьер (например, октаметил).

ФОБ в организме полностью или в значительной части подвергаются метаболическим превращениям. Окислитель­ные процессы различного типа (окислительная десульфурация, N-деалкилирование, О-деалкилирование, окисление тиофосфатов, окисление боковых групп) осуществляются в микросомальной фракции клеток (печени и других тканях) оксидазами смешанной функции. Наиболее важное значение для тионовых и дитиофосфорных эфиров имеет окислитель­ная десульфурация, т.е. отщепление серы от атома фосфора и кислорода. Вследствие большей электрофильности кисло­рода по сравнению с серой эта реакция приводит к образо­ванию более активных и, как правило, более токсичных соединений. Так, активность тиофоса, метафоса, тионового изомера меркаптофоса и карбофоса повышается в 10 000 раз.

Определенную роль в метаболизме ФОБ играют процессы восстановления, которые протекают при участии редуктаз, в присутствии кофермента НАДФ. Редуктазная активность особенно высока в печени и почках. В результате могут образовываться более токсичные соединения, например ДДВФ при дегидрохлорировании хлорофоса, токсичность которого в несколько раз выше, чем хлорофоса. Этой реак­ции благоприятствует слабощелочная среда.

Таким образом, различные превращения ФОБ в организме протекают по типу летального синтеза, который осуществляет­ся преимущественно в печени. В связи с этими наибольшую опасность представляет пероральный путь поступления ФОБ, когда препараты быстро проникают в печень.

Ферментный гидролиз является главным способом обез­вреживания ФОБ, при котором осуществляется переход липоидорастворимых веществ в водорастворимые, удаляе­мые почками. В гидролизе ФОБ в основном участвуют фосфатазы, карбоксилэстеразы, карбоксиламидазы, объеди­няемые общим термином «гидролазы». Ферменты содержат­ся в различных тканях, преимущественно в печени. После ферментного гидролиза также образуются конъюгаты ФОБ с глюкуроновой и серной кислотами, глутамином.

ФОБ выделяются в неизмененном виде через дыхатель­ные пути (20—25%), с мочой (30%), остальная часть (50%) подвергается метаболизму в печени и выводится с мочой в виде метаболитов.

**13.2.3. Токсичность фосфорорганических веществ**

По токсичности ФОБ разделяют на 4 группы.

1. Сильнодействующие ядовитые вещества (DL50 меньше 50 мг/кг) — тиофос, меркаптофос, метилэтилтиофос. В на­шей стране почти все препараты этой группы сняты с производства и запрещены для использования. В сельском хозяйстве применяют лишь метафос (в виде 20% эмульсирующего концентрата, 30% смачивающего порошка и 2,5% дуста) и октаметил (60% концентрат эмульсии).

2. Высокотоксичные вещества (DL50 50—200 мг/кг) — метилмеркаптофос, фосфамид, ДДВФ, базудин, антио, цидеал, фталофос, бензофосфат.

3. Вещества средней токсичности (DL50 200—1000 мг/кг) — хлорофос, метилнитрофос, карбофос, трихлорметафос-3, сайфос.

4. Вещества малой токсичности (DL50 более 1000 мг/кг) — гардону (винилфосфат), бромофос, абат, цианокс, валексон, демуфос.

В клинической практике наиболее часто встречаются острые отравления карбофосом, хлорофосом, трихлорметафосом-3, метафосом и крайне редко — метилэтилтиофосом. Смертельная доза для человека при приеме внутрь для мета­фоса (эмульсия, суспензия, дуст, растворы и др.) 0,2—2,0 г, для карбофоса, хлорофоса, трихлорметафоса, ТХМ-3 — 5— 10 г. При ингаляционном поступлении наиболее токсичны октаметил, меркаптофос, метилмеркаптофос, метафос, ДДВФ, смертельные концентрации которых меньше 20 мг/м3. Менее токсичны трихлорметафос-3, фосфамид, метилацетофос, хло­рофос, карбофос.

**13.3. ПАТОГЕНЕЗ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ**

Ведущим звеном в механизме действия ФОВ на биологи­ческие структуры и, в частности, на организм человека является нарушение каталитической функции ферментов холинэстераз, антихолинэстеразное действие. Вследствие этого возникает расстройство обмена ацетилхолина, выра­жающееся в характерных изменениях центральной и веге­тативной нервной системы, а также нарушении деятельности внутренних органов и скелетной мускулатуры. Ацетилхолин является медиатором в ЦНС при передаче импульсов с дви­гательных нервов на мышцы, во всех ганглиях (как пара­симпатических, так и симпатических), при переходе возбуж­дения с постганглионарных парасимпатических волокон на эффекторные клетки, а также с постганглионарных симпати­ческих волокон, иннервирующих потовые железы. Ацетилхо­лин накапливается в окончаниях нервных волокон и под влия­нием нервных импульсов вызывает деполяризацию мембран, изменение их проницаемости, перераспределение ио!юв калия и натрия, которые участвуют в передаче нервного возбужде­ния. Эти процессы реализуются в доли миллисекунд, их пре­рывистость обусловлена быстрым гидролизом ацетилхолина с помощью холинэстеразьи Различают 3 фермента — ацетил-холинэстеразу, бутирилхолинэстеразу, бензоилхолинэстеразу. Ведущая роль в гидролизе ацетилхолина принадалежит ацетилхолинэстеразе. Х-ферменты могут располагаться на пресинаптической и постсинаптической мембране, внеклеточ­ная холинэстераза играет основную функциональную роль. Внутри клетки также обнаружена холинэстераза. При взаимо­действии холинэстеразы с ФОБ образуется фосфорилированный фермент, неспособный реагировать с молекулами ацетилхолина и утративший основную каталитическую функцию. Взаимодействие между ФОВ и холинэстеразой является слож­ной многоступенчатой реакцией. Сначала образуется обрати­мый комплекс ингибитора с ферментом (холинэстераза+ФОВ = холинэстераза•ФОВ), который существует счи­танные доли секунды, затем происходит фосфорилирование с образованием прочного фосфорилированного фермента и продукта реакции — остатка ФОВ (R) -> холинэстераза •ФОВ+R. Эта реакция протекает в течение 1,5—2 ч. Через 4—5 ч фосфорилированный фермент подвергается «старе­нию», которое почти исключает возможность его дефосфорилирования: холинэстераза + ФОВ+ R (необратимое соедине­ние). Эта реакция приводит к необратимому угнетению ката­литической функции холинэстеразы, накоплению эндогенного ацетилхолина и непрерывному возбуждению холинореактивных систем организма. ФОВ оказывает также прямое блоки­рующее воздействие на холинореактивные системы — холинорецепторы.

Токсическое воздействие ФОВ на нервную систему расце­нивается как мускариноподобное, связанное с возбуждением М-холинорецепторов (обильное потоотделение, саливация, бронхорея, спазм гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, мышц, радужной оболочки глаза с развитием миоза); никотиноподобное, связанное с возбуждением Н-холинорецепторов (гиперкинезы хореического и миоклонического типа); курареподобное действие (периферические параличи). Кроме того, выделяется центральное действие ФОВ — клонические и тонические судороги, психические нарушения, расстройства сознания вплоть до коматозного состояния.

К нехолинергическим механизмам действия ФОВ относит­ся их способность фосфорилировать некоторые белки, воз­действовать на протеолитические ферменты, изменять картину периферической крови, воздействовать на печень и др. Нехолинергические механизмы играют обычно большую роль при повторном поступлении в организм небольших доз препа­рата, неспособных вызвать выраженные холинергические реакции.

**13.4. КЛИНИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ**

**13.4.1. Психоневрологические нарушения**

Клиническая картина острых отравлений однотипна для различных ФОВ. Отличия состоят преимущественно в выраженности симптомов возбуждения центральных и перифери­ческих М- и Н-холинореактивных систем, в скорости разви­тия токсического процесса и зависят от особенностей всасывания, распределения и выделения ФОВ.

Клинические симптомы острых отравлений ФОВ отража­ют токсикогенную стадию, когда холинэстераза соединяется с ингибитором, и соматогенную стадию, когда организм приспосабливается к низкому уровню холинэстераз.

Во всех случаях острого перорального отравления ФОВ имеются нарушения ЦНС, которые проявляются изменения­ми психической и биоэлектрической активности головного мозга.

Нарушения психической активности характеризуются развитием раннего астенического синдрома, интоксикацион­ного психоза или коматозного состояния. Больные с астени­ческим синдромом жалуются на общую слабость, головную боль, головокружение, невозможность сосредоточиться, ощущение страха, беспокойство. При электроэнцефалографическом исследовании у этих больных отмечаются умерен­ные изменения фоновой активности в виде дезорганизации основной активности мозга. Нерегулярная альфа-активность (временами заостренная в виде пиков невысокой частоты — 8—13 кол/с, амплитудой 20—100 мкВ) сменяется нерегуляр­ной бета-активностью (14—20 кол/с, амплитуда 5—10 мкВ) и диффузно возникающими элементами медленных волн. При интоксикационном психозе отмечаются выраженное психомоторное возбуждение, двигательное беспокойство, чувство панического страха, дезориентация во времени и окружающей обстановке. Исследовать биоэлектрическую активность мозга у таких больных не удается. Коматозное состояние проявляется резким угнетением или отсутствием реакции зрачков на свет, корнеальных рефлексов, болевой чувствительности, снижением мышечного тонуса и сухожиль­ных рефлексов, отсутствием брюшных рефлексов. Часто наблюдается поверхностная кома с гипертонусом мышц, повышением сухожильных рефлексов. Возможны генерализованные эпилептиформные судороги.

На ЭЭГ у больных в коматозном состоянии имеется высокочастотная бета-активность (20—40 кол/с, амплитуда 5—30 мкВ), переходящая в веретенообразные колебания 19—20 кол/с, амплитудой 20—40 мкВ и отдельные элементы активности 10—13 кол/с, амплитудой 20—60 мкВ.

Миоз является одним из наиболее характерных признаков интоксикации ФОВ и отмечается почти у всех больных с выраженной клинической картиной отравления. Сокращение мышцы радужной оболочки сопровождается нарушениями зрения в виде «сетки перед глазами», двоения в глазах. . Миоз может служить критерием тяжести состояния больных. При тяжелых отравлениях «точечные» зрачки сохраняются долго, реакция на свет отсутствует, отмечается вертикальный и горизонтальный нистагм. Выраженный миоз иногда сохраняется несколько часов после смерти.

Клиническая картина поражения периферической нервной системы определяется мышечной слабостью, снижением мышечного тонуса, болезненностью при пальпации мышц конечностей. Одним из объективных симптомов поражения периферической нервной системы являются фибриллярные мышечные подергивания (гиперкинезы миоклонического типа), особенно языка, голеней. Фибриллярные подергива­ния мышц языка наблюдаются во всех случаях перорального отравления ФОБ и, возможно, связаны с местным дей­ствием инсектицида. В некоторых случаях миофибрилляции распространяются на мимическую мускулатуру, большие грудные мышцы, верхние и нижние конечности. Распростра­ненность и частота миофибрилляции соответствуют тяжести отравления. При тяжелых интоксикациях наблюдаются ги­перкинезы хореического типа — устойчивые волнообразные движения мышц.

При электромиографическом исследовании икроножных мышц у больных отмечается снижение биоэлектрической активности при произвольном мышечном сокращении до 80—100 кол/с, амплитудой 30—120 мкВ. Миофибрилляции регистрируются в виде спонтанной биоэлектрической актив­ности мышц амплитудой 25—40 мкВ. При тяжелых отравле­ниях вследствие нервно-мышечного блока наступает паралич двигательной мускулатуры с отсутствием биоэлектрической активности мышц, миофибрилляции и спонтанной мышечной активности.

На соматогенной стадии отравления наблюдаются асте­ния, снижение психической активности. У страдающих алко­голизмом возможно развитие острого галлюциноза. Впослед­ствии длительно сохраняются эмоциональная лабильность, резкое снижение профессиональных навыков, особенно в точных действиях (машинистки). Нормализация ЭЭГ мед­ленная — до года сохраняются изменения основной активно­сти мозга.

**13.4.2. Нарушения дыхания**

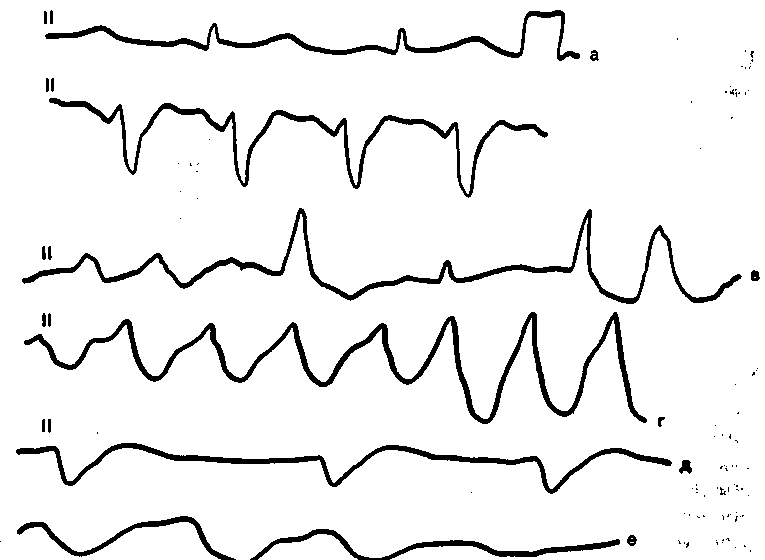
Нарушения дыхания у больных с острыми отравлениями ФОВ в 80—85% случаев обусловлены обтурационно-аспирационными расстройствами вследствие повышенной секреции бронхиальных желез (бронхорея). Иногда выделяется 1,5 л секрета и более, в котором содержится 8—10% белка, способствующего вспениванию. Пленки закупоривают дыха­тельные пути. Пена выделяется изо рта, носа, отмечается цианоз, что напоминает острый отек легких и может стать причиной неправильных диагностики и лечения. Гемодинамический отек легких в остром периоде отравления ФОВ, как правило, не развивается поскольку нет острой левожелудочковой недостаточности.

Центральная форма нарушения дыхания обусловлена преимущественно нарушением функции дыхательных мышц, которое протекает в две фазы: начальная фаза сопровож­дается гипертонусом дыхательных мышц, ригидностью груд­ной клетки из-за судорожного спазма поперечнополосатой мускулатуры; вторая фаза проявляется паралитическим состоянием мышц — грудная клетка не участвует в акте дыхания или дыхание парадоксальное.

**13.4.3. Нарушения функции сердечно-сосудистой системы**

Нарушения сердечно-сосудистой системы проявляются ранним гипертоническим синдромом, изменениями ритма и проводимости сердца, экзотоксическим шоком. При раннем гипертоническом синдроме систолическое давление поднима­ется до 200—250 мм рт. ст., а диастолическое — до 150— 160 мм рт. ст. вследствие выраженной гиперадреналинемии. На ЭКГ наряду с признаками диффузного поражения миокар­да отмечаются резкая брадикардия (до 40—20 в минуту), увеличение электрической систолы, замедление внутрижелудочковой проводимости, атриовентрикулярная блокада, фибрилляция желудочков (рис. 15). При развитии экзотоксического шока обращают на себя внимание резкая блед­ность кожных покровов, цианоз слизистых оболочек, падение артериального давления, выраженная одышка и расстройст­во сознания.

При исследовании центральной гемодинамики обнаружи­вается резкое снижение ударного объема крови, минутного объема крови и массы циркулирующей крови. Падают центральное венозное давление и общее периферическое сосудистое сопротивление. Эти явления связаны с развитием неврогенной вазоплегии и относительной гиповолемии в результате перераспределения крови в венозную систему низкого давления. Коагулограмма указывает на повышение толерантности плазмы к гепарину, снижение времени ре-кальцификации, снижение фибринолитической активности (гиперкоагуляция). Однако в декомпенсированной фазе шока с резким падением артериального давления развивают­ся гипокоагуляция и фибринолиз. У больных с явлениями шока при отравлении ФОБ летальность составляет прибли­зительно 60%.



15. ЭКГ при отравлении карбофосом.

Отведения II: а—в первые сутки (резкое увеличение Q—*Т);* б—раз­витие внутрижелудочковой блокады; в — групповая экстрасистолия; г — фибрилляция желудочков; д, е — остановка сердца.

**13.4.4. Нарушения функций желудочно-кишечного тракта, печени и почек**

Вследствие выраженного спазма гладкой мускулатуры желудка и кишечника у больных отмечаются тошнота, рво­та, схваткообразные боли в животе, диарея. Кишечная колика может развиваться даже при легких отравлениях, когда прочие симптомы интоксикации выражены слабо. В этих случаях возможны диагностические ошибки, в первую очередь гипердиагностика острого хирургического заболе­вания (аппендицит, холецистит). При явлениях шока отме­чаются неспецифические изменения печени. При отравлении ФОВ значительно нарушена выделительная функция печени, что выявляется при радионуклидной гепатографии, и сни­жен сосудистый тонус по данным импедансной реоплетизмографии. Это указывает на холестаз и выраженную сосуди­стую дистонию. У больных алкоголизмом возможно развитие токсической гепатопатии с повышением специфических фер­ментов билирубина.

Поражение почек проявляется «шоковой» почкой у боль­ных с тяжелым отравлением, осложненным длительным кол­лапсом.

Картина отравления однотипна при поступлении токсиче­ского вещества в организм различными путями, но сроки возникновения, выраженность, продолжительность и посто­янство симптомов варьируют. При ингаляционном отравле­нии и попадании ФОВ в глаза отмечается длительный миоз, при перкутанном отравлении — мышечные фибрилляции в месте контакта с ядом. Особенностями перорального отравления остаются рано возникающая тошнота, рвота, острая боль в животе, диарея и другие диспепсические расстройства.

**13.4.5. Особенности перорального отравления фосфорорганическими веществами**

В пероральном отравлении ФОВ следует различать 3 стадии.

Первая стадия — возбуждение. Вскоре после воздействия токсического вещества (как правило, через 15—20 мин) больные отмечают головокружение, головную боль, сниже­ние остроты зрения, тошноту. Возможно психомоторное возбуждение: больные испытывают чувство страха, нередко агрессивны, отказываются от лечения. Объективно отмечают умеренный миоз, потливость, саливацию, иногда присоеди­няется нерезкая бронхорея. Появляются рвота и спастиче­ские боли в животе. Артериальное давление повышено, умеренная тахикардия.

Вторая стадия — стадия гиперкинезов и судорог с полно­стью развившейся картиной отравления. Психомоторное возбуждение сохраняется или постепенно сменяется затор­моженностью, сопорозным, а в отдельных случаях коматоз­ным состоянием. Миоз, выраженный, реакция зрачков на свет отсутствует. Максимальной выраженности достигает гипергидроз (резчайшая потливость, саливация, бронхорея). Гиперкинезы хореического и миоклонического типов (миофибрилляции) проявляются в области век, мимической мускулатуры, мышц груди и голеней; в ряде случаев отме­чаются фибрилляции почти всех мышц тела. Периодически возникают общий гипертонус мышц, тонические судороги. Наблюдается ригидность грудной клетки с уменьшением ее экскурсии. Изменяется частота сердечных сокращений — появляется отчетливая брадикардия или выраженная тахи­кардия. Артериальное давление достигает максимального уровня (250/160 мм рт. ст.), затем наступает падение сер­дечно-сосудистой деятельности. Отмечаются болезненные тенезмы, непроизвольный жидкий стул, учащенное мочеиспус­кание.

Третья стадия — стадия параличей, больные находятся в глубоком коматозном состоянии с резким ослаблением всех рефлексов или полной арефлексией. Резко выражены миоз, гипергидроз. Мышечный гипертонус, миофибрилляции и тонические судороги исчезают, сменяясь паралитическим состоянием мускулатуры. Преобладают центральные формы угнетения дыхания и развивается экзотоксический шок. Максимально урежается число сердечных сокращений (до 40—20 в минуту) или появляется выраженная тахи­кардия (более 120 уд/мин), возникает гипотензия вплоть до глубокого коллапса.

Следует отметить, что у 7—8% больных, поступивших в стационар на II—III стадии отравления, со 2-го по 8-й день возможен рецидив интоксикации: снова появляются мускарино-, никотиноподобные симптомы отравления фосфорорганическими инсектицидами, часто еще более тяжелые, чем при поступлении в стационар. Это связано с вторичным падением активности холинэстеразы крови вследствие про­должающегося всасывания ФОБ из желудочно-кишечного тракта.

**13.4.6. Осложнения острых отравлений фосфорорганическими веществами**

К обычным осложнениям тяжелых «отравлений ФОБ отно­сятся пневмонии, поздние интоксикационные психозы и полиневриты, возникающие через несколько дней после отравления. Особенно опасна пневмония в результате тяже­лых нарушений дыхания (бронхорея, аспирация вследствие паралича или изменения функции надгортанника, слабость мышц грудной клетки, ведущая к гиповентиляции), нару­шения микроциркуляции в легких.

Пневмония является основной причиной смерти больных в позднем периоде отравления. Поздние интоксикационные психозы обычно носят характер алкогольного делирия (у злоупотребляющих алкоголем) с полным расстройством сознания, галлюцинациями, гипертермией и неврологиче­скими признаками отека мозга.

**13.5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ**

Для уточнения диагноза острого отравления ФОБ боль­шое значение имеют следующие лабораторные методы иссле­дования.

1. Определение активности холинэстеразы цельной крови, плазмы, эритроцитов обычно потенциометрическими, фотоэлектроколориметрическими методами. По методу Хестрина нормальная активность холинэстеразы цельной крови составляет 1,92—2,6 мкмоль. В практической работе удобнее пользоваться процентным отношением показателя холинэстеразы к норме. При тяжелых отравлениях ФОБ активность холинэстеразы цельной крови снижается до 5—10% нормы. При легких отравлениях это снижение менее заметно. Первые симптомы интоксикации появляются при снижении холинэстеразы более чем на 30%. Кроме того, следует учитывать большие индивидуальные колебания (±30%) нормальной активности холинэстеразы цельной крови у людей, что значительно затрудняет диагностическую интерпретацию полученных данных.

2. Определение токсического вещества в крови, плазме, биологических средах методом газожидкостной хроматографии, который обладает высокой чувствительностью, селек­тивностью и быстро дает результаты. Метод основан на экстракции ФОБ из биологических сред органическим растворителем (Н-гексаи), отгонке растворителя на ротационном испарителе с последующим их определением на газовом хроматографе («Цвет-106») с термоионным детек­тором. Граница определения по крови для группы нитро-фосов (метафос, метилнитрофос и др.) составляет 0,02 мкг/мл. Для ТХМ-3 — 0,05 мкг/мл, для карбофоса — 0,1 мкг/мл.

Таблица 17

**Уровни концентрации ФОВ и активность холинэстеразы крови при острых отравлениях**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Уровни концентрации | | |
|  | Пороговый | критический | смертельный |
| Концентрации ФОВ в крови,  мкг/мл |  |  |  |
| хлорофос | 0,02—0,8 | 0,9—9,0 | 12,0—15,0 |
| карбофос | 0,01—0,17 | 0,2—1,5 | 1,55—10,0 |
| метафос | 0,05—0,29 | 0,33—1,1 | 1,2—5,0 |
| ТХМ-3 | 0,096—0,5 | 1,2—1,45 | 2,6—12,5 |
| Активность холинэстеразы цельной крови, % нормы | 57,08 ±3,8 | 21,48+1,55 | 3,89 ±1,3 |

У больных на I стадии отравления ФОВ обычно обнару­живаются концентрации ФОВ в крови на границе опреде­ления (следовые). У больных на II—III стадии отравления в крови могут определяться 0,5—29,6 мкг/мл хлорофоса, 0,1—3,0 мкг/мл карбофоса, до 3,0 мкг/мл метафоса, до 10,0 мкг/мл ТХМ-3.

В связи с избирательной токсичностью ФОВ для нервной системы общие критерии тяжести состояния не всегда при­емлемы. Большое значение имеет клиническая интерпре­тация лабораторных данных: «концентрация яда в крови — токсический эффект», что позволяет объективно оценить количественную сторону взаимоотношений между ядом и ор­ганизмом, установить тяжесть и прогноз отравления, опре­делить показания к искусственной детоксикации (табл. 17).

Дифференциальная диагностика острых отравлений ФОВ проводится со следующими патологическими состояниями.

Отек легких. При гемодинамическом отеке легких происходят транссудация жидкой части крови в полость альвеол, повышение давления в малом круге кровообраще­ния. В раннем периоде отравлений ФОВ отек легких, как правило, не развивается. Бронхорея обусловлена секрецией бронхиальных желез, при этом давление в малом круге пони­жено. Бронхорея купируется атропином, категорически про­тивопоказано введение морфина, сердечных гликозидов, эуфиллина.

Острые хирургические заболевания брюшной полости необходимо исключить при развитии кишечной колики в случаях легких отравлений. Требуется тщательное выявление других симптомов мускарино- и никотиноподобного действия ФОБ, выяснение анамнеза.

Острое нарушение мозгового кровообра­щения необходимо исключить при развитии коматозного состояния. У больных с отравлением ФОБ, как правило, имеются миоз, гипергидроз, отсутствует очаговая невроло­гическая симптоматика заболеваний мозга нетоксической этиологии.

Хронические отравления возникают при посте­пенном поступлении в организм небольших количеств ФОБ. Эти отравления бывают у рабочих на производстве ФОБ, у длительно контактирующих с данными препаратами в сельском хозяйстве, особенно если ПДК ФОБ в воздухе превышаются в 2—3 раза.

У больных с хроническими отравлениями наблюдаются изменения сердечно-сосудистой системы — нарушения ритма в виде брадикардии, синусовой аритмии, снижение вольтажа зубца *Р* по данным ЭКГ, высокий зубец *Т* в грудных отве­дениях. Часто развиваются артериальная гипотония, явле­ния астении, вегетодистонии, реже встречаются полиневри­ты, радикулоневриты, диэнцефальный синдром.

У большей части больных нарушена функция печени и желчевыводящих путей, секреторная функция желудка с признаками хронического гастрита.

Некоторые ФОБ могут вызывать аллергический дерматит, астматический бронхит.

**13.6. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ**

Патоморфологические изменения состоят в полнокровии и резком расстройстве кровообращения во внутренних ор­ганах, развитии отека мозга, дистрофических изменениях миокарда, печени, почек. При гистологическом исследовании мозга выявляются гидропические изменения нервных кле­ток в коре лобных и теменных долей, явления диффузного кариоцитолиза в клетках коры и подкорковых образований, гомогенизация цитоплазмы. Резко изменены сосуды коры и ствола мозга, отмечаются гиперемия, стазы, чередование расширенных и спастически сокращенных участков.

**13.7 КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ**

**13.7.1. Методы детоксикации**

Больные с острыми отравлениями ФОБ нуждаются в специфической антидотной терапии, выведении яда из орга­низма и интенсивных реанимационных мероприятиях.

При попадании ФОБ на кожу пораженные участки об­мывают щелочными растворами, при ингаляции пострадав­шего нужно вывести из помещения с зараженным воздухом.

Для удаления ФОБ из желудочно-кишечного тракта желудок промывают через зонд, дают активированный уголь внутрь, назначают высокие сифонные клизмы. Желу­док промывают 10—15 л холодной воды (12—15° С) до чис­тых промывных вод с последующим введением через зонд вазелинового масла (300—500 мл) или солевого слабитель­ного (30—50 г сульфата магния на 100—150 мл воды). На II—III стадии отравления показаны повторные промы­вания желудка с интервалами 4—6 ч до исчезновения запаха инсектицида от промывных вод. В дальнейшем про­мывания желудка и сифонные клизмы делают ежедневно до ликвидации тяжелых симптомов мускарино- и никотиноподобного действия ФОБ.

Для удаления ФОБ из кровеносного русла и выведения с мочой растворимых продуктов гидролиза ФОБ следует применять форсированный диурез.

Для экстренного очищения крови от ФОБ и продуктов их распада в последние годы успешно используют гемосорбцию, гемодиализ, перитонеальный диализ, гемофильтрацию. Большинство ФОБ хорошо растворяются в жирах и быстро покидают сосудистое русло, депонируясь в тканях или гидролизуясь, поэтому указанные методы целесообразно использовать как можно раньше, т.е. в первые часы с момента отравления. Это касается прежде всего отравления карбофосом, который в течение первых суток почти пол­ностью гидролизируется, проявляя максимальный общеток­сический и антихолинэстеразный эффект. Длительность пребывания в крови метафоса в среднем до 48 ч, ТХМ-3— до 5—6 сут.

Т а бл и ц а 18

**Клиренс различных ФОВ при гемосорбциис использованием сорбентов марки СКТ-6 и СКН** *(по Ю. Ф. Барсукову, 1981)*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ФОВ 1 | Клиренс, мл/мин | |
|  | СКТ-6 | СКН |
| Хлорофос | 96,4 ±2,2 | 72,0—84,5 |
| Карбофос | 82,3 ±1,8 | 32,0—65,0 |
| Метафос | 80,44-2,7 | 30,0—58,0 |
| ТХМ-3 | 58,7 ±104,6 | — |

Показаниями к экстракорпоральному очищению крови (гемосорбция, гемодкализ) являются тяжелая клиническая картина отравления ФОБ (II—III стадии), падение холинэстеразы ниже 50% нормы и концентрации ФОБ в крови выше пороговых.

Среди хирургических методов искусственной детоксикации наиболее эффективна гемосорбция активированным углем (СКТ-6а и др.). На втором месте стоят гемодиализ и гемофильтрация, затем перитонеальный диализ. Клиренс метафоса при гемосорбции равняется 80,4 мл/мин, при гемодиализе составляет 30,2 мл/мин, а при проведении перитонеального диализа — 26,8 мл/мин. Среднее значение клиренса различных ФОБ при использовании сорбентов серии СКТ-6 и СКН представлено в табл. 18.

При гемосорбции время перфузии крови через колонку составляет 30—60 мин. Для полного очищения крови от ФОБ при скорости перфузии через колонку 150—200 мл/мин обычно достаточно 1—2 сеансов гемосорбции при общем объеме перфузии 1,5—2 объема циркулирующей крови. При использовании для гемосорбции сорбентов серии СКН (СКС) длительность операции и объем перфузии должны быть в 2 раза больше в связи со свойственной этим сор­бентам более медленной кинетикой сорбции, чем у расти­тельных углей.

Выраженная клиническая картина отравления является показанием к гемосорбции на догоспитальном этапе, что может осуществить специализированная токсикологическая бригада скорой помощи.

При отсутствии возможности проведения детоксикационной гемосорбции проводят гемодиализ с помощью аппарата «искусственная почка» не менее 7 ч, так как только длительный диализ позволяет полностью удалить ФОБ из крови при продолжающемся всасывании яда из кишечника (депо яда) и способствовать стойкой регрессии основных симптомов отравления. Необходимо поддержание рН диализирующего раствора выше 7,4—7,5. Величины клиренса различных ФОБ при проведении гемодиализа неоднозначны. Так, для хлорофоса клиренс составляет 48,6 ±2,8 мл/мин, для карбофоса — 36,4 ±2,5 мл/мин, для метафоса — 30,2 ± 1,7 мл/мин, для ТХМ-3 — 41,3 ±2,2 мл/мин.

Гемодиализ рекомендуется проводить после операции гемосорбции на 2—3-й сутки при низкой активности холинэстеразы и сохранении клиники отравления, несмотря на отсутствие яда в крови. Это необходимо для удаления из организма метаболитов ФОБ, не определяемых лаборатор­ным методом.

Перитонеальный диализ можно использовать как само­стоятельный метод выведения ФОБ из организма, кроме того, он показан больным, у которых сохраняется клиника интоксикации, а в крови определяются только малые кон­центрации ФОБ через сутки и более с момента отравления.

Это говорит о существовании депо яда в кишечнике или в жировой ткани.

В каждой порции выводимой перитонеальной жидкости желательно определять концентрацию ФОБ, которая, как правило, составляет 50—80% концентрации в крови. Пери­тонеальный диализ проводят до тех пор, пока ФОБ не пе­рестанет обнаруживаться в перитонеальной жидкости (обычно не менее 10 смен), затем необходимы еще 2—3 смены для удаления метаболитов ФОБ.

**13.7.2. Специфическая терапия острых отравлений фосфорорганическими веществами**

Комплексная специфическая антидотная терапия при острых отравлениях ФОБ основана на блокировании холинорецепторов — создании препятствия для токсического действия эндогенного ацетилхолина, а также на восстано­влении активности холинэстеразы с целью нормализации обмена ацетилхолина.

Специфическая терапия острых отравлений ФОБ состоит в комбинированном применении холинолитиков (препараты типа атропина) и реактиваторов холинэстеразы (оксимы). Следует различать интенсивную атропинизацию и поддер­живающую атропинизацию, проводимые всем пострадавшим с выраженным отравлением ФОБ.

Интенсивная атропинизация назначается всем больным в течение первого часа лечения вплоть до купирования всех симптомов мускариноподобного действия ФОБ, т.е. до появления характерных признаков атропинизации больного (сухость кожи и слизистых оболочек, умеренная тахикардия, расширение зрачков). Дозы атропина для интенсивной атро­пинизации следующие: на I стадии отравления 2—3 мг, на II стадии 20—25 мг, на III стадии — 30—35 мг внутри­венно. Это состояние следует поддерживать добавочным (повторным) введением меньших количеств атропина (под­держивающая атропинизация) для создания стойкой блока­ды М-холинореактивных систем организма против действия ацетилхолина на период, необходимый для удаления или разрушения яда (2—4 сут). Суточные дозы вводимого атропина для поддерживающего лечения могут быть сле­дующими: на I стадии отравления — 4—6 мг, на II стадии — 30—50 мг, на III стадии — 100—150 мг.

Параллельно с интенсивной и поддерживающей атропинизацией больным необходимо в течение первых суток с момента отравления вводить реактиваторы холинэстеразы. Они способствуют восстановлению активности холинэстера­зы, оказывая антидотное действие.

На I стадии отравлений используется дипироксим по 150 мг внутримышечно. Общая доза на курс лечения 150— 450 мг.

На II стадии отравления лечебная доза дипироксима вводится через 1—3 ч в течение первых суток с момента отравления. Общая доза на курс лечения 1,2—2 г. При выраженных нарушениях психической активности (затормо­женность, коматозное состояние) необходимо дополнитель­ное введение препаратов центрального действия. Изонитрозин вводят внутривенно или внутримышечно по 3 мл 40% раствора; при необходимости через 30—40 мин инъекции повторяют.

На III стадии отравления необходимо сочетанное при­менение дипироксима с изонитрозином. Изонитрозин вводит­ся параллельно с дипироксимом внутримышечно или внутри­венно по 1,2 г через 30—40 мин. Общая доза изонитрозина не должна превышать 3—4 г.

К оксимам центрального и периферического действия относится диэтиксим, лечебная доза которого 250 мг, общая доза 5—6 г. Оксимы вытесняют ингибитор из его соединения с холинэстеразой, образуя новую обратимую связь. Интен­сивная реактивация холинэстеразы осуществляется только до момента старения связи (холинэстераза — ФОБ) в течение 6—8 ч. Если в первый час реактивация холинэстеразы достигает 100%, то к концу первых суток — только 30%.

Введение реактиваторов холинэстеразы на вторые сутки после отравления и позже неэффективно и опасно в связи с их выраженным токсическим действием, проявляющимся нарушением внутрисердечной проводимости (возрастание систолического показателя на ЭКГ) и рецидивом острой симптоматики отравления ФОБ, а также токсической гепатопатией.

Специфическую терапию проводят под постоянным кон­тролем активности ферментов холинэстеразы. При эффектив­ном лечении восстановление холинэстеразы начинается на 2—3-й сутки после отравления, она возрастает к концу недели на 20—40% по сравнению с острым периодом и воз­вращается к нормальному уровню через 3—6 мес. Возможно выведение холинолитиков и реактиваторов холинэстеразы при использовании хирургических методов детоксикации, поэтому поддерживающие дозы холинолитиков и реактива­торов необходимо увеличить на 25—30%.

**13.7.3. Симптоматическая терапия острых отравлений фосфорорганическими веществами.**

Реанимационная и симптоматическая терапия больных с острыми отравлениями ФОБ должна быть направлена на ликвидацию тяжелых дыхательных и гемодинамических расстройств, купирование судорожного статуса и психомо­торного возбуждения, устранение осложнений.

При нарушениях дыхания по обтурационно-аспирационному типу больным в коматозном состоянии после туалета полости рта следует проводить интубацию трахеи. Интуба­ция показана также больным в коматозном состоянии с нарушением дыхания по центральному типу для подключе­ния аппарата ИВЛ, больным с выраженной бронхореей для экстренной эвакуации секрета из трахеи и крупных бронхов, больным в коматозном состоянии для промывания желудка с целью предупреждения аспирации.

При длительно не купирующейся бронхорее с наруше­ниями дыхания по центральному типу (ригидность или паралич грудной клетки) показана нижняя трахеостомия. При гипертонусе мышц грудной клетки аппаратная ИВЛ возможна только после введения миорелаксантов (тубокурарин). Противопоказано введение листенона, который вы­зывает угнетение холинэстеразы.

Введение больших доз атропина способствует подсушиванию секрета в бронхиальном дереве и требует его про­мывания (2% раствор гидрокарбоната натрия или изотони­ческий раствор хлорида натрия с добавлением 500 тыс. ЕД пенициллина).

При различных видах нарушения дыхания с целью про­филактики пневмоний больным назначают антибиотики (пенициллин не менее 10 млн. ЕД/сут), ультрафиолетовое облучение крови (5—6 сеансов через день).

При острой сердечно-сосудистой недостаточности по­казано введение низкомолекулярных растворов, гормонов, сердечно-сосудистых средств.

При экзотоксическом шоке выраженный гипертензивный эффект дает введение норадреналина и допамина, которые способствуют повышению периферического сосудистого со­противления. Для профилактики коллапса после гемосорбции, вызывающей снижение катехоламинов крови, целе­сообразно внутривенное введение 1—2 мл 0,2% раствора норадреналина. Противопоказано назначение строфантина, эуфиллина, которые усугубляют тяжелые нарушения ритма сердца.

Для профилактики психомоторного возбуждения следует проводить седативную терапию: введение сульфата магния (25% раствор по 10 мл), аминазина (2,5% раствор по 2— 4 мл). При выраженном делирии и судорожном статусе используются оксибутират натрия (40—60 мл 20% раст­вора), виадрил (500—1000 мг), краниоцеребральная гипо­термия.

Если заболевание сопровождается значительным сниже­нием холинэстеразы (ниже 30% нормы) и нарушением про­водимости миокарда (увеличение систолического показателя на 10% и больше), то показано переливание свежей донорской крови, в том числе прямое, или частичное замещение крови в количестве не менее 1500 мл. Эти мероприятия способствуют улучшению состояния больных и восстанов­лению уровня холинэстеразы. Подобные операции эффективны на 3—4-е сутки после отравления при лечении кон­сервативными методами. После искусственной детоксикации хирургическими методами, когда удаление яда может быть завершено в течение первых суток, переливание крови можно проводить практически сразу же по ее окончании. В последующие сутки переливание крови нужно повторить, а при отсутствии тенденции к восстановлению холинэсте­разы или при продолжающемся увеличении систолического показателя необходимо частичное замещение крови.

Указанная терапия должна проводиться всем больным с выраженной клинической симптоматикой отравления. При отсутствии симптоматики больного со сниженной актив­ностью холинэстеразы следует наблюдать в стационаре не менее. 2—3 сут, а во избежание позднего проявления интоксикации назначить специфическую терапию минимальными дозами холинолитиков и реактиваторов холинэстеразы (реактиваторы — только в первые сутки после отравления).

*Глава 14*

**ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ВЕЩЕСТВАМИ ПРИЖИГАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ**

**14.1. РАСПРОСТРАНЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ ВЕЩЕСТВАМИ ПРИЖИГАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ**

Вещества прижигающего действия являются одними из наиболее распространенных этиологических факторов острых бытовых отравлений. Отравления органическими кислотами (уксусная, щавелевая и др.) составляют около 70% всех отравлений прижигающими ядами, неорганическими кис­лотами (хлористоводородная, .серная, азотная и др.) — около 7%, щелочами (нашатырный спирт, едкий натр, едкое кали и др.) — около 15% и окислителями (перекись водорода, перманганат калия) — около 8%.

По данным детской больницы № 13 (Москва), в 1927— 1931 гг. госпитализировано 298 детей с отравлениями, из них 19 детей — с отравлениями уксусной кислотой. В 30-е годы, по данным Московской станции скорой помощи, отрав­ления уксусной кислотой значительно преобладают.

По данным специализированных центров по лечению отравлений в РСФСР в 1978 г. отравления прижигающими жидкостями среди всех отравлений составляли 50,7% — в Хабаровске, 35,4% — в Москве, 33% — в Перми и Сверд­ловске, 20,6% — в Ленинграде, причем на долю уксусной эссенции приходилось 70—80% этих отравлений. В после­дующие годы число этих отравлений несколько снизилось.

Смертельные отравления кислотами в СССР составляют 8—9% (в РСФСР —7%), а отравления уксусной эссен­цией— соответственно 7 и 6% всех отравлений. Больнич­ная летальность при отравлении уксусной эссенцией равна 15—17% (по данным различных стационаров, от 10 ДО 42%).

**14.2. ОТРАВЛЕНИЯ УКСУСНОЙ ЭССЕНЦИЕЙ**

**14.2.1. Общие токсикологические сведения**

Уксусная кислота широко применяется в кожевенной и текстильной промышленности, служит исходным продуктом в производстве некоторых органических красителей, плас­тических масс, гербицидов, химических реактивов, душис­тых веществ, лекарственных средств, используется как раст­воритель для различных органических соединений, для при­готовления буферных растворов.

Пищевая промышленность выпускает уксусную эссен­цию (80% уксусная кислота) и столовый уксус (5—8% вод­ный раствор уксусной кислоты), используемый как приправа к пище и для консервирования мясных, рыбных и расти­тельных продуктов.

Уксусная кислота (этановая кислота, метанкарбоновая кислота; СН3СООН) — одноосновная органическая кислота жирного ряда. В очищенном виде впервые получена рус­ским химиком Т.Е. Ловицем в 1789 г. Это бесцветная жид­кость с характерным резким запахом, смешивается с водой, спиртом, эфиром, хлороформом и другими органическими растворителями.

Уксусная кислота относится к слабо диссоциирующим кислотам, диссоциация 0,0130 (для 0,1 н. раствора хлористо­водородной кислоты — 0,914). Степень диссоциации уксус­ной кислоты в эквимолекулярном растворе в 70 раз мень­ше, чем хлористоводородной. Молекулярная электропро­водность уксусной кислоты в 300 раз меньше, чем хлористо­водородной. Указанные свойства в значительной мере определяют основную токсикологическую особенность уксус­ной кислоты — выраженный резорбтивный эффект.

Основной путь поступления уксусной кислоты в организм пероральный, но существует возможность попадания через дыхательные пути, через кожные покровы при наложении повязок, смоченных концентрированными растворами. Уксус­ная кислота оказывает растворяющее действие на липоиды, в связи с чем легко проникает в клетки и подвергается диссоциации. Токсичность зависит от концентрации уксус­ной кислоты, поступившей в организм. Токсичность раз­веденной уксусной кислоты (до 10%) незначительна по сравнению с эссенцией и проявляется катаральным воспа­лением слизистой оболочки пищевода и желудка. Смертель­ная доза уксусной эссенции около 50 мл.

**14.2.2. Патогенез острых отравлений уксусной кислотой**

При острых отравлениях уксусной кислотой развива­ются химические ожоги вследствие местного прижигающего действия. Повреждение тканей при контакте с кислотой обусловлено нарушением клеточных мембран в результате растворения липидов. Образование кислых радикалов сти­мулирует перекисное окисление липидов мембран и усугуб­ляет процесс разрушения клеток.

Прижигающее действие в наибольшей степени проявля­ется в области желудочно-кишечного тракта и дыхатель­ных путей. Наиболее поражаются полость рта, глотка, пищевод в грудном отделе и в нижней трети, желудок в области дна, малой кривизны, кардиального и антрального отделов.

В 53,7% тяжелых отравлений, закончившихся летально, было поражение пищевода, желудка, тонкого кишечника, в 38% — пищевода и желудка. Некроз может захватывать не только слизистую оболочку, но и всю толщу подслизистого и мышечного слоев. Химический ожог дыхательных путей возникает при ингаляции концентрированных паров, во время рвоты и аспирации кислого содержимого желудка с последующим развитием воспалительных изменений в трахее, бронхах и легочной ткани.

Разрушение клеточных мембран слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и клеточных мембран сосу­дистой стенки приводит к прогрессирующему уменьшению массы циркулирующей крови в результате потери ее жид­кой части и развитию абсолютной гиповолемии как постоян­ного звена в возникновении экзотоксического шока.

Резкая гиперемия обожженной слизистой оболочки же­лудка и кишечника способствует быстрому проникновению уксусной эссенции в кровеносное русло. Скорость резорб­ции зависит от тяжести и протяженности ожога. При по­верхностных и обширных ожогах резорбтивное действие более длительное. Продолжительность фазы резорбции и ее интенсивность можно определить по соотношению рН крови в воротной и периферической венах. В норме эта разница составляет 0,07—0,08, а при отравлениях уксусной эссенцией она может быть в 10 раз больше. Скорость вса­сывания ионов водорода тем выше, чем выше концентрация уксусной кислоты. Длительность резорбции составляет от 2 до 6 ч, интенсивная резорбция продолжается до 30 мин. При увеличении концентрации кислоты период резорбции сокращается. Всасывание уксусной эссенции вызывает тя­желые нарушения КОС крови по типу суб- или декомпенсированного метаболического ацидоза, которые обуслов­лены участием экзогенных факторов — кислотных радикалов и эндогенных факторов — недоокисленных продуктов мета­болизма, образующихся при химическом ожоге пищеварительного тракта и его осложнениях. Следствием резорбции становится гемолиз эритроцитов. Недиссоциированная мо­лекула уксусной эссенции является главным гемолитическим агентом.

В процессе гемолиза выделяют 3 этапа.

Первый этап — контакт поверхности эритроцита и гемолизина, который подавляет избирательную проницаемость и активный транспорт веществ через оболочку и проникает внутрь клетки.

Второй этап — разрушение внутренней структуры эрит­роцита. Низкомолекулярная фракция покидает эритроцит по градиенту осмотической концентрации, а крупные, глав­ным образом белковые молекулы, высвобождаясь из упо­рядоченных структур, оказываются задержанными внутри клетки, так как оболочка остается для них непроницаемой. Вследствие этого содержимое клетки становится гипертоничным по отношению к среде и внутрь начинает поступать вода, оболочка растягивается до тех пор, пока механиче­ское сопротивление оболочки не будет преодолено осмоти­ческим давлением изнутри.

Третий этап — разрыв клеточной оболочки (обратимый или необратимый в зависимости от особенностей воздей­ствия гемолизина на оболочку) и выброс из клетки крупно­молекулярной фракции до уравновешивания осмотического давления между «тканью» эритроцитов и окружающей средой.

Кислотный гемолиз можно предотвратить помещением клеток в гипертоническую среду. При действии уксусной эссенции I этап процесса гемолиза практически отсутствует, поскольку уксусная кислота представляет собой свободно проникающий гемолитик.

В присутствии уксусной кислоты гемоглобин расщепля­ется на глобин и гем, а последний окисляется до гемина. Гемоглобин, ионы железа и особенно геминовые соединения ускоряют разложение гидроперекисей с образованием сво­бодных радикалов, способных к активации новых цепей окисления. Гемоглобин в этом отношении в 100 раз активнее ионов двухвалентного железа. Гемоглобиновый катализ является бесферментным и не поддается ингибиции. Этот процесс в значительной мере способствует разрушению (разрыву) клеточных мембран.

Тяжелые отравления уксусной эссенцией сопровожда­ются выраженными изменениями механических свойств крови — ростом предела текучести, повышением кессоновой вязкости, которые позволяют косвенно судить о нарушении кровотока в области микроциркуляторного русла, что в зна­чительной степени зависит от тяжести гемолиза.

Гемолиз эритроцитов является одним из ведущих пуско­вых моментов в развитии синдрома токсической коагулопатии. При отравлении уксусной эссенцией отчетливо прослеживаются все 3 периода данного синдрома. Ожоговое разрушение тканей, распад эритроцитов обусловливают выброс большого количества тромбопластического мате­риала и формирование I стадии токсической коагулопатии — стадии гиперкоагуляции.

Транспорт свободного гемоглобина через почечные ка­нальцы в условиях внутрисосудистого гемолиза, нарушения микроциркуляции и тромбообразование в мелких сосудах почек, а также повреждение базальной мембраны вплоть до разрыва дистальных канальцев вызывают поражение почек, которое имеет патоморфологическую картину острого гемоглобинурийного нефроза.

Совместное влияние двух основных патологических про­цессов — внутрисосудистого гемолиза и экзотоксического шока с выраженными расстройствами микроциркуляции, явлениями токсической коагулопатии приводит к поражению печени в виде очаговых некрозов (инфарктов) с наруше­нием ее основных функций.

Таким образом, при приеме уксусной эссенции развива­ется ожоговая болезнь химической этиологии в результате местного деструктивного воздействия этого вещества на ткани и ее резорбтивного действия как гемолитического яда.

**14.2.3. Клиническая картина острых отравлений уксусной кислотой**

**Химические ожоги пищеварительного тракта.** Ведущее место в остром периоде (1—5 сут) отравлений уксусной кислотой занимает боль в полости рта, глотке и пищеводе. Боль часто отдает в спину и усиливается при каждом гло­тательном или рвотном движении. Рвота бывает многократ­ной и является результатом раздражения блуждающего нерва. Во время рвоты обычно происходит задержка ды­хания с последующим глубоким вдохом, в момент которого могут быть аспирированы рвотные массы, содержащие кислоту. Развивается дисфагия, связанная с отеком пищевода и его резкой болезненностью, больных беспокоит мучительная жажда. Алкогольное опьянение ослабляет боль при отравлении в связи с наркотическим действием этанола.

Ожог желудка вызывает боль в эпигастральной области, часто иррадиирующую в спину. Глубокие ожоги желудка сопровождаются реактивным перитонитом, особенно при сопутствующем ожоге кишечника, это имитирует «острый живот». Однако перфорации стенки пищеварительного тракта не наблюдается. Ожоги кишечника нередко сопро­вождаются его парезом. Возможно развитие реактивного панкреатита.

При тяжелых отравлениях прижигающими ядами нару­шается секреторная и снижается кислотообразующая функция желудка, угнетается образование пепсина.

Нарушение секреторной способности желудка у больных с легкими ожогами сохраняется до 2 нед, с ожогами сред­ней тяжести — 1 мес и более. При тяжелых ожогах оно наблюдается спустя год после отравления.

Изменение кислотообразующей функции желудка ведет к нарушению барьерной антибактериальной функции. У больных с тяжелыми ожогами желудка кишечная па­лочка определяется в зеве, а эндотоксин грамотрицатель-ных бактерий удалось обнаружить в ткани печени. Таким образом, при выраженных ожогах желудочно-кишечного тракта нарушается антибактериальная барьерная функция желудка.

Распространенность ожогового поражения пищевари­тельного тракта определяют при рентгеноскопии в остром периоде (1—7-е сутки после ожога). Со 2-й недели до конца 3-й недели отмечается период мнимого благополу­чия, когда воспалительные изменения стихли, а рубцевание рентгенологически не проявляет себя. В этот период воз­можны диагностические ошибки. В III периоде (конец 3-й недели) можно выявить рубцевание, определить степень компенсации и осложнения. Рентгенологически не диагнос­тируется легкий химический ожог пищевода и желудка, степень ожога часто определяется неправильно. Ограни­ченные возможности рентгенологического метода можно восполнить гастрофиброскопией в сочетании с прицельной гастробиопсией. При легком ожоге в остром периоде (1 — 5-е сутки) выявляются отечность и гиперемия слизистой оболочки, жидкость и слизь. Развивается острое серозное и катарально-серозное воспаление. Экссудация наиболее четко определяется на 3—5-е сутки. На б—10-й день отек и гиперемия слизистой оболочки уменьшаются, начинают преобладать процессы пролиферации. На 10—15-й день происходит полная репаративная регенерация, как правило, формируется нормальная слизистая оболочка.

Таким образом, легкий ожог проходит стадию серозного или катарально-серозного воспаления (1—5-й день), стадию преобладания пролиферативного компонента воспаления (6*—*10-й день) и стадию регенерации (11—20-й день).

При ожоге средней тяжести на 1—5-е сутки выявляются резкая гиперемия, отек складок, много слизи и жидкости; складки местами помыты фибрином. Появляются множе­ственные точечные эрозии слизистой оболочки, обнаружи­вается замедленная функция привратника или нефункцио­нирующий привратник. Содержимое двенадцатиперстной кишки часто забрасывается в желудок, резко выражена экссудация, образуются небольшие дефекты слизистой оболочки — эрозии.

Таким образом, на 1—10-й день после возникшего отрав­ления развивается катаральное или катарально-фибринозное воспаление с образованием эрозий.

К 11—12-му дню начинается пролиферация, которая заканчивается развитием грануляционной ткани. Регене­рация обычно завершается к 21—30-му дню, и слизистая оболочка желудка приобретает нормальный вид. В редких случаях может развиться хронический гастрит.

При тяжелом ожоге на 1—5-е сутки выявляют участки некроза и обширных кровоизлияний на резко отечной и гиперемированной, покрытой большим количеством слизи, фибрина, гноя слизистой оболочке. Наблюдаются некрозы слизистой оболочки и реактивное воспаление в сосудах — стаз или тромбирование. Обильные инфильтраты образуют микроабсцессы. К 7—10-му дню начинается отторжение некротических масс, оставляющее множественные язвы разной величины. Указанные изменения расцениваются как флегмонозно-язвенное или язвенно-некротическое воспале­ние. Грануляции появляются к 5—10-му дню, это происходит неравномерно. Нередко воспалительный процесс обостря­ется и снова становится язвенно-некротическим. Большин­ство язв к исходу первого месяца покрываются соедини­тельной тканью. В III периоде (30—60 дней и позже) на большом протяжении образуется тонкий слой слизистой оболочки, местами с атрофией. Полного выздоровления после тяжелого ожога не происходит, создаются предпо­сылки к хроническому, вялотекущему воспалительному про­цессу (хронический эзофатит, гастрит).

Таким образом, ожог, независимо от тяжести всегда обусловливает последовательно альтеративно-деструктивный, репаративный и регенерационный процессы без по­явления или с появлением предпосылок к хроническому воспалению.

Хронический атрофический гастрит часто сопровождается выраженным нарушением секреторной и резорбтивной функ­ции желудка с удлинением времени резорбции в 2,5— 3 раза по сравнению с нормой.

К наиболее серьезным осложнениям тяжелого ожога уксусной эссенцией относятся (в 3—5% случаев) рубцовые сужения пищевода и желудка. Чаще бывают рубцовые деформации грудного отдела, нижней трети пищевода. Фор­мирование стриктур начинается со 2—4-го месяца после ожога и завершается к исходу первого года, иногда позд­нее. При прогрессировании стриктур (на протяжении 1 — 2 лет после ожога) возможна облитерация просвета пище­вода.

В рубцово измененном пищеводе при хроническом эзофагите возможны перестройка эпителиального пласта, лейкопластические и диспластические изменения, которые сле­дует рассматривать как предопухолевые. На их фоне через 16—30 лет после химического ожога может развиться пло­скоклеточный рак.

Перенесшие отравление уксусной эссенцией подлежат диспансерному наблюдению при .легком ожоге желудка в течение 6 мес, при среднетяжелом — до 1 года, после тя­желого ожога — не менее 5 лет. Основой диспансерного наблюдения является эндоскопический контроль.

Уксусная эссенция может вызвать пищеводно-желудочное кровотечение вследствие непосредственного повреждения сосудистой стенки — так называемое раннее первичное кровотечение, нередко обнаруживаемое при промывании желудка. Как правило, это кровотечение не бывает про­должительным, так как развивающаяся гиперкоагуляция способствует быстрому гемостазу.

При развитии фибринолиза тромбы лизируются с вос­становлением проходимости сосудов, в том числе и крово­точивших. В результате вновь возникает кровотечение (на 1—2-е сутки), называемое ранним вторичным. Это крово­течение имеет склонность к усилению и часто становится массивным.

Кровотечения на 4—14-й день (иногда до конца 3-й не­дели) связаны с отторжением некротизированных тканей, образованием кровоточащих язв и называются поздними.

**Экзотоксический ожоговый шок.** Распространенный хими­ческий ожог пищеварительного тракта в 37% случаев со­провождается экзотоксическим шоком, соответствующим классической симптоматике ожогового шока. Отмечаются психомоторное возбуждение, сменяющееся спутанностью сознания и полной безучастностью к окружающему, блед­ность и похолодание кожи. Артериальное давление повыша­ется за счет систолического до 150—160 мм рт. ст., затем прогрессивно снижается, снижается центральное венозное давление. Увеличивается тахикардия, одышка, цианоз, сни­жается выделение мочи.

Экзотоксический шок имеет выраженный гиповолемический характер, что подтверждается изменением основных параметров центральной гемодинамики, представленных в главе 6. Экзотоксический шок сопровождается глубокими нарушениями КОС с развитием декомпенсированного мета­болического ацидоза. Летальность при шоке достигает 64,5%.

**Токсическая коагулопатия.** Гемолиз является одним из наиболее характерных признаков отравления уксусной эссенцией. Моча приобретает красный, коричневый, вишне­вый цвет в зависимости от содержания гемоглобина. Содер­жание свободного гемоглобина в крови при легком гемолизе составляет до 5 г/л, при среднетяжелом — 5—10 г/л, при тяжелом — более 10 г/л. Свободный гемоглобин в моче появляется при содержании его в плазме более 1 г/л.

Отравление уксусной эссенцией всегда сопровождается значительными изменениями свертывающей системы крови. При легком и среднетяжелом отравлении в первые 1—2 дня отмечается наклонность к гиперкоагуляции (повышение толерантности плазмы к гепарину, фибриногена, уменьшение общей длительности коагуляции на тромбоэластограмме).

У больных с тяжелым отравлением возникает гипокоагуляция: понижение толерантности плазмы к гепарину, увели­чение времени рекальцификации, снижение концентрации фибриногена, повышение свободного гепарина и фибринолитической активности, увеличение тромбинового показателя, снижение максимальной амплитуды тромбоэластограммы.

Токсическая нефропатия наблюдается у 86,5% больных с отравлением уксусной эссенцией, ее клинические проявле­ния различны — от незначительных и кратковременных изменений в моче до тяжелой острой почечной недостаточ­ности. При легкой нефропатии сохранен диурез с микро-гематурией (до 10 свежих эритроцитов в поле зрения) и умеренной лейкоцитурией, протеинурией (до 0,66%); вы­являются снижение клубочковой фильтрации, концентра­ционного индекса креатинина, уменьшение почечного плаз-мотока на 17%. К 7—15-му дню после отравления норма­лизуется и морфологический состав мочи, а также функцио­нальное состояние почек. Нефропатия средней тяжести (в 75% случаев) сопровождается острым гемоглобинурийным нефрозом. В течение 1—2 сут умеренно снижен суточ­ный диурез (в среднем на 38%). Уже в первые часы после отравления обнаруживают протеинурию, гемоглобинурию. Остаточный азот и мочевина остаются в пределах нормы. В 1—3-й сутки отмечаются умеренное повышение содержа­ния в крови креатинина (0,24±0,01 ммоль/л), снижение концентрационного индекса креатинина на 38%, клубочко­вой фильтрации на 37%, уменьшение эффективного почеч­ного плазмотока на 34%, незначительное снижение каналь-цевой резорбции воды. Состав мочи нормализуется на 10— 20-е сутки, показатели функции почек — на 15—40-е сутки.

Тяжелая нефропатия обусловливает на фоне острого гемоглобинурийного нефроза острую почечную недостаточ­ность (6,7% больных). В первые 1—3 ч изменяется состав мочи — относительная плотность колеблется в пределах от 1026 до 1042, протеинурия — от 0,66 до 33%0. Содержание свободного гемоглобина в моче достигает высоких цифр, много гемоглобиновых шлаков, гиалиновых и зернистых цилиндров, клеток почечного эпителия, свежих измененных и выщелоченных эритроцитов (50—80 в поле зрения), лей­коцитов. Суточный диурез в 1—3-й сутки после отравления снижается и составляет в среднем 250 мл. У 25% боль­ных с первых суток после отравления развивается анурия, нарастает азотемия. В 1—4-е сутки повышается креатинин (1,47±0,18 ммоль/л), резко снижается клубочковая фильт­рация (22,7±6,2 мл/мин), значительно уменьшаются реабсорбция воды (95,7±2,1%), почечный плазмоток (131 ±14,4 мл/мин). На 10—20-е и 25—35-е сутки выявляется тенденция к постепенному восстановлению показателей, в первую очередь восстанавливается канальцевая реабсорбция воды.

Острая почечная недостаточность протекает тяжело, что во многом обусловлено сопутствующими поражениями легких, желудочно-кишечного тракта, печени. Летальность составляет 60,6%.

Токсическая гепатопатия развивается у 85% больных с отравлением уксусной эссенцией в виде умеренного уве­личения печени, иктеричности склер и кожи, достигающих максимума к 3—4-му дню после отравления.

При тяжелой гепатопатии уже в первые сутки резко увеличена активность цитоплазм этических и митохондриальных неорганоспецифических ферментов (АсАТ, АлАТ, АЛД, общая активность ЛДГ, МДГ) и органоспецифических ферментов (СДГ увеличена в 99 раз, ГЛД — в 11 раз). Резкое повышение активности цитоплазматических и ран­нее увеличение митохондриальных ферментов указывают на развитие тяжелого цитолитического синдрома.

Тяжелая гепатопатия с острой печеночной недостаточ­ностью, как правило, сопровождается выраженным нару­шением функции почек (острая печеночно-почечная не­достаточность).

По данным радионуклидной гепатографии, при легком отравлении изменяется только гемодинамика печени, ко­торая нормализуется на 5—7-е сутки.

При отравлении средней тяжести в первые сутки выра­жено нарушение гемодинамики печени, а на 2—3-й сутки присоединяются нарушения поглотительной функции. Погло­тительная функция нормализуется на 7—10-е сутки, а по­казатели гемодинамики — на 20—30-е сутки.

При тяжелом отравлении в первые сутки нарушается гемодинамика и поглотительно-выделительная функция пе­чени, причем выделительная функция печени восстанавли­вается к 20—30-м суткам, а гемодинамика и поглотитель­ная функция — через 6 мес.

Наиболее выраженные изменения функции печени от­мечены у больных с гемолизом и экзотоксическим шоком: достоверное снижение артериального притока к печени, зна­чительное затруднение венозного оттока (уменьшение систоло-диастолического показателя), возрастание сопротив­ления сосудов печени (увеличение показателя тонуса сосу­дов).

Нарушение дыхания. В 1—2-е сутки после отравления значительную опасность представляет аспирационно-обтурационное нарушение внешнего дыхания с симптомокомплексом механической асфиксии.

При ожоге голосовых складок отмечается осиплость голоса вплоть до афонии, долго беспокоящая больных. Часто рано развивается гнойный трахеобронхит с большим количеством слизисто-гнойного, трудно и болезненно от­деляемого секрета. Рано возникают пневмонии, нередко сливные.

Тяжелые отравления сопровождаются поражением дыха­тельных путей в 51% случаев, в том числе пневмонии наблюдаются у 17% больных.

В течении ожоговой болезни при отравлении уксусной эссенцией выделяют следующие стадии: стадию экзотоксического шока и начальных проявлений интоксикации (1 — 1,5 сут); стадию токсемии (2—3 сут) с гипертермией, часто с острыми интоксикационными психозами; стадию инфек­ционных осложнений (с 4-х суток до 1,5—2 нед) с клини­ческими признаками эзофагита, гастрита, трахеобронхита, пневмонии, реактивного панкреатита, реактивного перито­нита; стадию стенозирования и ожоговой астении (с конца 3-й недели) с нарушением белкового, электролитного ба­ланса, снижением массы тела, при тяжелых отравлениях на 15—20%; стадию выздоровления.

Осложнения ожоговой болезни разделяют на ранние (1—2-е сутки) и поздние (с 3-х суток). К ранним ослож­нениям относятся механическая асфиксия, ранние первич­ные и ранние вторичные кровотечения, интоксикационный делирий, острый реактивный панкреатит, первичная олигурия или анурия. Поздними осложнениями считают крово­течения, трахеобронхит и пневмонии, поздние интоксика­ционные психозы, острую печеночно-почечную недостаточ­ность, рубцовые деформации пищевода и желудка, малигнизацию рубцово-деформированных стенок пищевода и желудка.

При легком отравлении ожог распространяется на сли­зистую оболочку полости рта, глотки, пищевода и вызывает катарально-серозное воспаление, имеются легкая нефропатия и незначительные гемодинамические нарушения пе­чени.

При среднетяжелых отравлениях ожог охватывает сли­зистую оболочку полости рта, глотки, пищевода, желудка и имеет вид катарально-серозного или катарально-фибринозного воспаления. При экзотоксическом шоке развива­ется гемолиз с гемоглобинурией 5—10 г/л, а также гемоглобинурийный нефроз и токсическая нефропатия средней тяжести. У больных наблюдается легкая или среднетяжелая гепатопатия.

При тяжелых отравлениях ожог распространяется на пищевод, желудок, тонкий кишечник с развитием язвенно-некротического воспаления. Экзотоксический шок. Гемолиз, гемоглобинемия более 10 г/л. Острый гемоглобинурийный нефроз. Токсическая нефропатия среднетяжелая или тяже­лая. Токсическая гепатопатия средняя или тяжелая. Состоя­ние, как правило, усугубляется развитием ранних и поздних осложнений.

**14.2.4. Дифференциальная диагностика отравлений уксусной кислотой**

Лабораторная диагностика отравлений уксусной кислотой заключается в определении уровня свободного гемоглобина в крови и моче методом фотоэлектроколориметрии, а также в установлении интенсивности метаболического ацидоза (методом микро-Аструпа).

Дифференциальная диагностика данного отравления обычно не представляет значительных трудностей. Важно правильно определить протяженность и глубину поражения и своевременно выявить все осложнения.

Выраженный гемолиз, как правило, отличает отравления уксусной кислотой от отравлений другими прижигающими ядами. В отличие от отравлений другими гемолитическими ядами при отравлении уксусной кислотой гемолиз всегда сочетается с выраженным ожогом пищеварительного тракта.

**14.2.5. Патоморфологические данные**

Патоморфологические изменения при отравлении уксус­ной эссенцией проявляются ожогом пищеварительного тракта и верхних дыхательных путей различной глубины и протяженности, развитием воспалительных изменений в легких в виде очаговых или сливных бронхопневмоний, редко — геморрагических бронхопневмоний. В печени от­мечаются повреждения от некрозов центров отдельных до­лек до обширных инфарктов, сопровождающихся тромбами в ветвях воротной вены, которые к концу первой недели и позднее завершаются своеобразным очаговым «пигмент­ным циррозом». Изменения почек соответствуют картине острого гемоглобинурийного нефроза.

Морфологическая картина почек отражает прохождение гемоглббинового пигмента в условиях внутрисосудистого гемолиза. Это фильтрация жидких гомогенных пигментных масс, появление их в просвете извитых проксимальных ка­нальцев и продвижение по нефрону, фиксация пигментных масс пролиферирующим эпителием в собирательных тру­бочках. При раннем осмотическом диурезе и ощелачивании плазмы накопления кровяного пигмента не наблюдается.

На аутопсии у умерших от острой почечной недостаточ­ности отмечают расстройства кровообращения в виде ишемии коры, юкстамедуллярного полнокровия, парезов вен пограничной зоны и пирамидок, недостаточность функ­ции лимфатической системы почек, разрывы дистальных канальцев (тубулорексис).

Изменения поджелудочной железы вплоть до панкреонекроза обнаруживаются при клубоких ожогах желудка и кишечника. Желтушное прокрашивание склер, кожных по­кровов, аорты, мозговой оболочки объясняется гемолизом.

Основными причинами смерти больных в 1—2-е сутки становятся интоксикация и шок (68%), на 1—3-й неделе — поражение дыхательных путей (20,5%), в том числе аспирационные и геморрагические пневмонии (16,5%), вторич­ные кровотечения, острая печеночно-почечная недостаточ­ность (6%), некрозы поджелудочной железы.

**14.2.6. Комплексное лечение**

Лечение отравлений уксусной кислотой состоит из быст­рого удаления прижигающего вещества из желудочно-ки­шечного тракта, местного лечения химического ожога и коррекции нарушений систем и органов.

**Промывание желудка.** На догоспитальном этапе и на месте происшествия желудок промывают с помощью тол­стого зонда, смазанного вазелиновым маслом, 8—10 л хо­лодной воды. Перед промыванием подкожно вводят 1 мл 2% раствора промедола, 2 мл 2% раствора папаверина, 1 мл 0,1% раствора атропина с целью уменьшения боли и снятия спазма.

Промывание желудка наиболее эффективно и абсолютно безопасно в первые 6 ч, в дальнейшем эффективность зна­чительно снижается в связи с завершением резорбции яда, а по прошествии 12 ч промывание желудка нецелесообразно.

При выраженном ожоге и отеке слизистой оболочки глотки и пищевода зонд можно провести по жесткой трубке-направителю (например, по бужу), которую вставляют в зонд, а после его проведения в желудок извлекают. Кровь в промывных водах не является противопоказанием для продолжения промывания желудка.

При отравлении прижигающими жидкостями беззондовое промывание желудка с искусственным вызыванием рвоты крайне опасно, поскольку повторное прохождение кислоты по пищеводу усиливает его ожог. Кроме того, при этом существует опасность аспирации прижигающей жид­кости и тяжелого ожога дыхательных путей.

Применение раствора гидрокарбоната натрия с целью нейтрализации уксусной эссенции недопустимо, так как вызывает острое расширение желудка образующимся угле­кислым газом и усиление кровотечения.

В качестве нейтрализующего средства можно исполь­зовать жженую магнезию или альмагель внутрь с после­дующим промыванием желудка.

**Лечение болевого синдрома** включает введение нарко­тиков (морфин, промедол, омнопон) по 1 мл 3—4 раза в сутки, холинолитиков (1 мл 0,1% раствора атропина, 2 мл 2% раствора папаверина, 1 мл 0,2% раствора плати-филлина) подкожно 6—8 раз в сутки, глюкозо-новокаиновой смеси (500 мл 5% раствора глюкозы, 50 мл 2% раствора новокаина) 2—3 раза в сутки. Новокаин пролонгирует действие наркотических препаратов. Выраженный седативный эффект дает внутривенное введение 1 мл 0,5% раствора галоперидола в сочетании с наркотиками (омнопон или промедол) или нейролептаналгезия — 0,1 мг фентанила и 5 мг дроперидола 2—3 раза в сутки внутривенно на раст­воре глюкозы. Внутрь дают альмагель А (с анестезином). Обезболивание обязательно перед промыванием желудка и транспортировкой больных в стационар.

**Лечение ожогов пищеварительного тракта** включает на­значение антибиотиков (пенициллин по 1 млн. ЕД 4—6 раз в сутки, левомицетин по 1—2 г/сут), кортикостероидных гормонов (120 мг преднизолона 2—3 раза в сутки), спаз­молитиков (1 мл 0,1% раствора атропина, 2 мл 2% раствора папаверина, 1 мл 0,2% раствора платифиллина 4—6 раз в сутки).

Для местного лечения внутрь дают микстуру (200 мл 10% эмульсии подсолнечного масла, 2 г левомицетина, 2 г анестези­на) по 20 мл через каждый час и альмагель. Длительность ле­чения определяется тяжестью ожога: при легком ожоге — 7 дней, при ожоге средней тяжести — до 20 дней, при тяже­лом — не менее 30 дней. Курс указанного лечения проводят в стационаре, в дальнейшем лечение может быть продолжено в амбулаторных условиях при легком ожоге до 3 нед, при ожоге средней тяжести до месяца, при тяжелом ожоге до 2 мес. Больных с тяжелыми ожогами, осложненными хроническим коррозивным эзофагитом и гастритом, нуждаются в длитель­ной гормонотерапии (до 3 мес) для профилактики рубцовых сужений пищеварительного тракта. Для лечения длительно не заживающих язв используется гипербарическая оксигенация, которая способствует эпителизации язвенной поверхности. Основным методом консервативного лечения ограниченных рубцовых сужений пищевода остается бужирование, которое небезопасно. Частота перфораций пищевода при бужировании рубцовых сужений достигает 25%, и до 30% этих больных умирают от медиастинита или других инфекционных осложне­ний. В настоящее время ограниченные сужения пищевода бу-жируют полыми бужами по стальной струне с пружинным про­водником. Пружинку-проводник на конце струны можно легко и без травмы провести через канал в суженной части пищево­да. Как только струна проведена через сужение в желудке, на нее насаживается полый буж и производится бужирование пищевода. Клюв бужа не может повредить стенки пищевода или желудка, так как этому препятствует стальная струна. Максимальный эффект (т.е. проведение бужей № 36—38) до­стигается за 1—2, редко за 3 сеанса бужирования. Поскольку форсированная дилатация рубцовых структур пищевода бо­лезненна, первые 1—2 бужирования проводят под анестезией и на 3—10 дней назначают противовоспалительную терапию. В последующем проводится поддерживающее профилакти­ческое бужирование от 3 до 10 раз с интервалами от 1 нед до месяца, в отдельных случаях до 2—3 мес. Стойкий клиничес­кий эффект достигается у 77% больных, и если он не наступил в течение 2 лет, то больному показано оперативное лечение. При распространенных рубцовых сужениях пищевода и же­лудка показана хирургическая операция, методика которой определяется индивидуально. Операцию делают не ранее 6—7-го месяца с момента отравления.

Лечение пищеводно-желудочных кровотечений. Раннее первичное кровотечение вследствие компенсаторной гиперко­агуляции быстро прекращается. Лечение ранних вторичных кровотечений ведется по двум направлениям: усиление гемостаза в месте кровотечения и одновременное угнетение общей внутрисосудистой коагуляции с использованием гепарина. На­илучший местный гемостатический эффект дает локальная ги­потермия пищевода и желудка. Она уменьшает кровоток по сосудам желудка (на 67%), способствует агрегации формен­ных элементов, локально уменьшает фибринолитическую ак­тивность. Все это создает благоприятные условия для местно­го тромбообразования. Для локальной гипотермии используют аппарат АГЖ-2 и специальные зонды.

Наибольшее распространение при лечении пищеводно-же­лудочных кровотечений получила локальная гипотермия же­лудка открытым методом. Двухканальный зонд без латексного баллона на конце вводят в полость желудка. Вход в малый ка­нал присоединяется к аппарату АГЖ-2. В качестве хладоносителя обычно используется холодная вода, которая при помо­щи насоса через резиновую трубку подается в аппарат, где ох­лаждается до 4° С. Из аппарата через канал малого диаметра зонда вода при помощи насоса нагнетается в полость желуд­ка. Из желудка вода отходит через канал большого диаметра самотеком. При использовании открытого способа производи­тельность насоса 0,6 л/мин, температура хладоносителя 4° С, время проведения гипотермии 2 ч. При проведении локальной гипотермии желудка необходимо согревать больного.

Локальную гипотермию желудка открытым методом можно проводить и без специального аппарата, просто длительным промыванием желудка холодной водой через одноканальный зонд. Если есть двухнакальный зонд, то вход в канал малого диаметра при помощи резиновой трубки можно присоединить к резервуару с ледяной водой. Воду при помощи льда можно охладить до 2° С. Из резервуара вода самотеком через канал малого диаметра зонда поступает в полость желудка, а через канал большого диаметра вытекает. Скорость циркуляции во­ды регулируется зажимом.

Введение гепарина показано только после локальной остановки кровотечения. Локальная гипотермия желудка неэффективна в случае развития афибриногенемии, тогда для остановки кровотечения можно прибегнуть к замораживанию слизистой оболочки желудка. При поздних кровотечениях гепаринотерапия противопоказана, а локальная гипотермия желудка менее эффективна. Кроме этого, проводится обычная гемостэтическая терапия: назначают голод, дробное перели­вание крови, плазмы, фибриногена, введение хлорида кальция и др.

Хирургическое лечение при ранних кровотечениях не пока­зано из-за возможных послеоперационных осложнений (пери­тонит, пневмония и др.), оно рекомендуется в более позднем периоде заболевания (3—4 нед) при трудно купируемых кро­вотечениях.

В последние годы разрабатываются новые методы лечения эрозий слизистой оболочки пищевода и желудка с помощью эндоскопии, используют специальный синтетический клей или лазерную терапию.

Особенности лечения экзотоксического шока. Одним из ос­новных компонентов лечения является инфузионная терапия под контролем основных гемодинамических показателей — центрального объема крови, ударного индекса, сердечного индекса, центрального венозного давления. В вену вводят кол­лоидные плазмозаменяющие растворы: полиглюкин, реополиглюкин, а также гипертонический (10—15%) раствор глю­козы с инсулином, которые способствуют повышению коллоид­ного осмотического внутрисосудистого давления и препятству­ют выходу жидкости.

Объем инфузионной терапии определяется тяжестью рас­стройств гемодинамики, восстановлением гемодинамических параметров, гематокритом. Больным с декомпенсированным шоком коллоидные растворы вводят струйно под давлением 100 мм рт. ст. (с использованием специального насоса). Ин­тенсивное введение жидкости продолжается до повышения ге­модинамических показателей на 45—50% исходного, затем можно переходить на капельное вливание растворов, всего вводят 3—15 л/сут. При восстановлении показателей цент­ральной гемодинамики и повышенном общем периферическом сопротивлении сосудов назначают нейроплегики (фентанил с дроперидолом) и новокаин, дающий выраженный ганглиоблокирующий и адренолитический эффект. Выраженная гипото­ния ликвидируется введением глюкокортикоидов (преднизолон до 1,5 г/сут).

Особое внимание уделяется устранению метаболических нарушений. Для коррекции ацидоза используется 4% раствор гидрокарбоната натрия, количество которого в резорбтивной фазе отравления рассчитывается по формуле: масса тела (кг) Х ВЕ (ммоль/л). В период элиминации и на соматогенной стадии количество корригирующего раствора (мл) рассчиты­вается по формуле Аструпа:

V = масса тела (кг) Х ВЕ (ммоль/л)/2

**Лечение гемолиза** осуществляется введением гипертони­ческого (10—20%) раствора глюкозы и 4% раствора гидрокарбоната натрия для коррекции ацидоза. Для выведения свободного гемоглобина применяют форсированный диурез с использованием мочевины, маннитола (1—2 г/кг) или лазикса (при легком гемолизе 60—80 мг, при среднетяжелом 100—120 мг, при тяжелом гемолизе более 200 мг одномо­ментно).

Форсированный диурез показан только после устранения выраженных гемодинамических расстройств. При тяжелом гемолизе, как правило, сопровождающем выраженный экзотоксический шок, показана трансумбиликальная инфузионная терапия. Она надежно устраняет расстройства гепатопор-тальной гемоциркуляции и патологическое депонирование крови в сосудах портальной системы при экзотоксическом шоке.

Используется до 500 мл 4% раствора гидрокарбоната нат­рия, непосредственно нейтрализующего ионы водорода в кро­ви, препятствуя их проникновению в печень, 400—800 мл 5— 10% раствора глюкозы, 400— 800 мл реополиглюкина. При склонности к снижению артериального давления показа­ны полиглюкин, гемодез, раствор эуфиллина, кортикостероидные гормоны, гепарин, витамины группы В, кокарбоксилаза. Общее количество вводимой трансумбиликально жид­кости колеблется от 1000 мл/сут при компенсированном экзо­токсическом шоке до 2500— 3000 мл/сут при декомпенсиро-ванном шоке. Внутрипортальная инфузионная терапия про­должается от нескольких часов до 7—14 сут, в сред­нем при компенсированном экзотоксическом шоке 10—12 ч, при декомпенсированном шоке— 1—2 сут, при гепатопатии средней тяжести — 3—5 сут, при тяжелой гепатопатии — 10— 14 сут.

**Лечение токсической коагулопатии** осуществляется с при­менением антикоагулянта прямого действия — гепарина. Гепарин целесообразно использовать еще до развития выра­женного синдрома токсической коагулопатии.

При легком отравлении при развитии коагулопатии гепарин вводят подкожно в дозе до 5 тыс. ЕД/сут 1—2 дня, при среднетяжелых отравлениях —до 10 тыс. ЕД/сут в течение 4— 5 дней, при тяжелом отравлении (свободного гемоглобина менее 10 г/л) — 10—40 тыс. ЕД/сут в течение 4—6 дней. При содержании свободного гемоглобина более 10 г/л доза гепарина составляет 30—40 тыс. ЕД/сут, его вводят внутри­венно на протяжении 4—6 дней.

При токсической коагулопатии I стадии — гиперкоагу­ляции определяют время свертывания крови перед каждым введением гепарина.

Во II стадии — гипокоагуляции и в III стадии — фибринолиза определяют содержание фибриногена и подсчитывают число тромбоцитов каждые 4 ч до начала нормализации пока­зателей свертывающей системы крови. В дальнейшем конт­роль необходимо продолжить.

**Профилактика и лечение нефропатии.** Своевременная коррекция гемодинамических расстройств, прекращение гемо­лиза и выведение гемоглобиновых шлаков, устранение ацидо­за и лечение токсической коагулопатии составляют основу предупреждения тяжелого поражения почек.

При олигурии диурез стимулируют введением эуфиллина (10—20 мл 2,4% раствора) внутривенно и папаверина (5 мл 2% раствора) внутримышечно, а также диуретиков — 10— 20% раствора маннитола из расчета 1 г/кг или лазикса до 250 мг внутривенно. Применение этих препаратов дает поло­жительный эффект в раннем периоде острой почечной не­достаточности (1—2-е сутки), а при прогрессировании про­цесса в почках, нарастании азотемии применяют экстракорпоральные методы диализа и симптоматическую терапию.

**Лечение нарушений дыхания.** При химическом ожоге верх­них дыхательных путей, проявляющемся синдромом «механи­ческой асфиксии», показана трахеостомия. После трахеостомии показаны активная аспирация секрета из трахеи и круп­ных бронхов стерильными катетерами Тимана, промывание дыхательных путей 1% раствором гидрокарбоната натрия с антибиотиками.

Для лечения пневмонии вводят пенициллин по 10—20 млн. ЕД/сут с добавлением гепарина (10—15 тыс. ЕД). Полезны комбинации антибиотиков, ультрафиолетовое облучение»крови (каждые сутки, всего 6—8 сеансов).

**Диетотерапия** проводится с учетом степени химического ожога желудка и стадии, воспалительного процесса. Нежела­тельные последствия может иметь как слишком раннее расши­рение рациона питания, так и слишком длительное его огра­ничение.

При легком ожоге первую неделю назначается стол 1а по Певзнеру, в дальнейшем в течение 2 нед — стол 1. При ожоге желудка средней тяжести в первые 2 нед показан стол 1а, в 3-ю — 16, после выписки (на 15—20-й день) — стол 1 на 2—3 нед.

При тяжелом ожоге в первые дни обычно глотание нару­шено, в связи с чем больные должны получать па­рентеральное или энтеральное зондовое питание.

Как только восстанавливается глотание, больным на 5— 7 дней назначается индивидуальная диета: молоко, сливки, яйца всмятку, кисель, желе, мороженое, затем их переводят на стол 1а на 2—3 нед, потом — на 16 (1—2 нед). Впоследст­вии стол 1 назначается на длительный срок в зависимости от течения хронического гастрита. Так как стол 1а, 16, 1 не может обеспечить потребность в белках, во всех случаях пи­тание дополняется полноценными белками (яйца всмятку, творог, блюда из отварного мяса). Кроме диетотерапии, для лечения эрозивного гастрита применяют витамин А (ретинол, аксерофтол).

**14.3. ОТРАВЛЕНИЯ НЕОРГАНИЧЕСКИМИ КИСЛОТАМИ**

**14.3.1. Общие токсикологические сведения**

Наиболее часто встречаются отравления хлористоводород­ной и серной кислотами. Эти кислоты употребляются во многих отраслях промышленности. Раствор хлорида цинка в хлори­стоводородной кислоте используется для пайки («паяльная кислота»). В быту хлористоводородная кислота применяется для удаления накипи с посуды. Для медицинских целей упот­ребляют разведенную хлористоводородную кислоту, ее 6% раствор используют для лечения чесотки по методу Демьяновича. Концентрированная серная кислота («купоросное масло») используется в аккумуляторах («аккумуляторная жидкость»).

Хлористоводородная кислота (НС1) — бесцветный раствор хлористого водорода в воде, смешивается с водой. Относится к сильным кислотам, имеет высокую степень диссоциации (для 0,1 н. раствора 0,914). Синтетическая хлористоводород­ная кислота содержит не менее 31% хлористого водорода, техническая — не менее 27,5%, ингибированная — не ме­нее 19—20%, хлористоводородная кислота для пищевой про­мышленности— не менее 31% хлорного водорода.

Серная кислота (H2SO4) — маслянистая, в чистом виде прозрачная и бесцветная жидкость, кипит при 330° С. С водой смешивается выделяя большое количество тепла. Относится к сильным кислотам. Технические сорта: камерная серная кислота концентрации 65%, башенная кислота — 75%, купо­росное масло — 90,5—92,5%.

Неорганические кислоты быстро диссоциируют с образова­нием кислых ионов. Токсичность зависит от концентрации кислоты.

Отравления неорганическими кислотами составляют около 7% отравлений всеми прижигающими жидкостями, леталь­ность достигает 30—40%. Летальная доза 40—50 мл.

**14.3.2. Патогенез острых отравлений минеральными кислотами**

Ожоговая болезнь при отравлении минеральными кислота­ми обусловлена преимущественно их прямым деструктивным действием. Повреждение живых тканей определяется способ­ностью кислот отнимать воду, в результате чего происходят местное обезвоживание и нарушение гидратационного равно­весия в живых клетках. Их белковая структура рез­ко изменяется, они теряют жизнеспособность. Способность отнимать воду из тканей у разных кислот различна и зависит от наличия свободных ионов водорода в молекуле. Чем больше свободных ионов водорода, тем значительнее прижигающее и разрушающее действие кислоты. Кислоты воздействуют на поверхностный слой эпителиальных клеток пищевода и желудка, которые, теряя воду, подвергаются коагуляционному некрозу. Образуется сплошная корочка, предохраняющая глубокие слои ткани от проникновения кислоты. Кроме того, слизь пищевода имеет щелочную реакцию и частично нейтра­лизует кислоту. Если не возникает спазм, то кислота быстро проходит по пищеводу, не вызывая в большинстве случаев глубоких изменений его стенки.

При отравлениях кислотами чаще бывают изолированные ожоги желудка без выраженного ожога пищевода, реже — комбинированные ожоги пищевода и желудка и совсем ред­ко — изолированные ожоги пищевода без повреждения же­лудка. Наиболее страдает антральный отдел желудка. В тя­желых случаях ожог распространяется на тонкий и толстый кишечник. Некроз может захватывать подслизистый, мышеч­ный слой стенки желудка и кишечника. Резорбтивное действие кислот, его длительность и интенсивность зависят от концент­рации кислоты. При приеме концентрированной кислоты отмечается короткая фаза резорбции (0,5—2 ч). Отравления менее концентрированными растворами кислот сопровож­даются увеличением фазы резорбции до 6 ч. Отравления мине­ральными кислотами вызывают более выраженные из­менения КОС крови, чем отравления уксусной эссенцией, что определяется более глубокими деструктивными измене­ниями тканей.

Гемолиз наблюдается только при действии неконцентриро­ванных кислот, но по интенсивности он никогда не достигает того уровня, который наблюдается при приеме уксусной эссен­ции. Повреждение печени и почек при данной патологии обуг словлено экзотоксическим шоком и ацидозом.

**14.3.3. Клиническая картина и лечение отравлений минеральными кислотами**

В клинической картине отравлений ведущим синдромом является ожог пищеварительного тракта. Коррозивное дей­ствие минеральных кислот сильнее, чем уксусной эссенции. У большинства больных выявляется ожог средней тяжести (40%) или тяжелый (52%).

При глубоких ожогах в 1—2% случаев происходит острая перфорация стенки желудка с перитонитом.

Значительно больше, чем при отравлении уксусной эс­сенцией, выражено снижение пепсино- и кислотообразую­щей функции желудка. Чаще (38% случаев) ожоги пище­варительного тракта завершаются рубцовой деформацией, преимущественно в антральном отделе желудка.

Экзотоксический шок сопровождает распространенные ожоги пищеварительного тракта и имеет те же особен­ности, что и при отравлении уксусной эссенцией. Сроки и причины смерти больных в основном те же, что и при отравлении уксусной эссенцией. Патоморфологические осо­бенности заключаются в более выраженных деструктивных изменениях стенки пищеварительного тракта, отсутствии гемоглобинурийного нефроза и пигментного цирроза в печени.

Лечение при отравлении минеральными кислотами осно­вано на тех же принципах, что и при отравлении уксусной эссенцией.

**14.4. ОТРАВЛЕНИЯ ЩЕЛОЧАМИ**

**14.4.1. Общие токсикологические сведения**

Наиболее часто отравления вызываются нашатырным спиртом, в редких случаях — каустической содой.

Нашатырный спирт используется в медицине для воз­буждения дыхания и выведения больных из обморочного состояния, в хирургической практике для мытья рук.

Технический раствор аммиака применяется в различ­ных отраслях промышленности. Каустическая сода исполь­зуется в производстве искусственного волокна, в мылова­ренном производстве, бумажной промышленности, в быту — для стирки белья, мытья полов, посуды.

Нашатырный спирт (NH4OH) — 10% водный раствор аммиака (МН3), технический раствор аммиака содержит 28—29% NH3; смешивается с водой, обладает резким за­пахом. Водные растворы легко отдают аммиак, рН 1% вод­ного раствора 11,7.

Каустическая сода (едкий натр, NaOH) —твердое белое вещество, температура плавления 320° С, температура кипения 1390° С. Растворимость в воде 42% при 0° С. рН 1% раствора 13.

Щелочи попадают в организм в основном перорально. При авариях в аппаратуре, трубопроводах возможно ингаляционное воздействие аммиака. Щелочи легко диссоци­ируют с образованием гидроксильных ионов.

Отравления каустической содой вписывают наиболее тра­гические страницы в историю отравлений: в прошлом 50% больных умирали, у половины оставшихся в живых возни­кали стриктуры пищевода.

В настоящее время эта патология встречается редко в связи с прекращением использования каустической соды в быту.

Отравления нашатырным спиртом составляют около 15—20% всех отравлений прижигающими жидкостями и возникают при его употреблении с целью отрезвления. Летальность при данной патологии около 5%, летальная доза 10% водного аммиака (нашатырный спирт) 50— 100 мл.

**14.4.2. Патогенез острых отравлений щелочами**

Механизм токсического действия щелочей иной, чем у кислот. Щелочи растворяют слизь и белковую субстанцию клеток, омыляют жиры, образуя щелочные альбуминаты, разрыхляют и размягчают ткани, делая их более доступны­ми для проникновения яда в глубоко лежащие слои. Раз­дражающее действие щелочей на белки обусловлено обра­зованием гидроксильных ионов, вступающих в химическое соединение с тканевыми элементами. Щелочи оставляют глубокие ожоги в пищеводе, а желудок страдает меньше, чем при отравлении кислотами, в связи с нейтрализующим действием желудочного сока. Фаза резорбции при отравле­нии щелочами продолжается 0,5—2 ч.

**14.4.3. Клиническая картина и лечение острых отравлений щелочами**

В клинической картине отравления ведущим синдромом является ожог пищеварительного тракта. При осмотре от­мечается отек слизистого и подслизистого слоев, участки десквамации слизистой оболочки, отсутствие резкой гра­ницы с неповрежденными тканями. При глубоких ожогах возможна острая перфорация пищевода с последующими периэзофагитом, медиастинитом, плевритом.

Тяжелые ожоги пищевода обычно завершаются стрик­турами, преимущественно в грудном отделе и нижней трети. Рубцовая облитерация пищевода развивается в течение 1—2 лет после ожога. При патоморфологическом исследо­вании слизистая оболочка набухшая, рыхлая, студневидная, со стекловидным оттенком, легко рвется, резкой границы с неповрежденными тканями нет.

Комплекс лечебных мероприятий тот же, что и при от­равлении минеральными кислотами. Коррекция метаболи­ческого ацидоза осуществляется инфузией растворов (глюкозо-новокаиновая смесь) в количествах, обеспечивающих умеренную гемодилюцию. При тяжелых отравлениях в инфу-зионную терапию включается раствор гидрокарбоната нат­рия в количестве, рассчитанном по общепринятой формуле Аструпа.

**14.5. ОТРАВЛЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЯМИ**

Эти отравления наиболее часто бывают вызваны прие­мом перекиси водорода, которая применяется для отбе­ливания различных тканей, в полиграфической промышлен­ности, в авиационной техкике, в медицине. Перекись водо­рода (Н2О2) — прозрачная бесцветная жидкость без запаха или со слабым запахом, слабокислой реакции. При взаимо­действии со щелочами и органическими веществами выделяет кислород, смешивается с водой. Выпускается в виде концентрированного раствора Н2О2 (пергидроль), содержа­щего 27,5—31% Н2р2, разведенного раствора Н2О2 (3% Н2О2); гидроперита — соединения Н2О2 с мочевиной в таблетках (1 таблетка соответствует 15 мл 3% раствора Н2O2).

Основной путь поступления в организм — пероральный. При контакте с живыми тканями перекись водорода раз­лагается с выделением кислорода, является сильным окис­лителем. Наиболее токсичен пергидроль.

Отравления перекисью водорода составляют около 5% всех отравлений прижигающими жидкостями. Летальная доза пергидроля 50—100 мл.

Перекись водорода вызывает выраженные деструктивные изменения стенки пищеварительного тракта, сходные с тако­выми при действии щелочей. Глубокие повреждения слизи­стого, подслизистого, иногда мышечного слоев с наруше­нием целостности сосудистой стенки открывает путь газо­образному кислороду в сосудистое русло с газовой эмболи­ей сосудов, мозга, сердца.

При отравлении перекисью водорода развивается ожоговая болезнь со свойственными ей основными патоло­гическими синдромами. Тяжелым осложнением является га­зовая эмболия сосудов мозга. У больных нарушено созна­ние, возможны появление очаговой неврологической симпто­матики, нарушения дыхания по центральному типу, что может представить определенные диагностические труд­ности.

Лечение отравлений окислителями соответствует лечению отравлений щелочами.

*Глава 15*

**ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ХЛОРИРОВАННЫМИ УГЛЕВОДОРОДАМИ**

**15.1. ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ДИХЛОРЭТАНОМ**

**15.1.1. Распространенность отравлений дихлорэтаном.**

Дихлорэтан широко используется в качестве органического растворителя. В промышленности этот препарат применя­ется для экстракции жиров, масел, смол, восков, парафи­нов, для химической чистки, для обработки кожи перед дублением, извлечения жира из шерсти, алкалоидов из растительного сырья, в производстве полиэтиленполиаминов, служит исходным сырьем в синтезе олефино-полисульфидных пластических материалов и т. д.

В сельском хозяйстве дихлорэтан имеет ограниченное применение в качестве фумиганта почвы, зернохранилищ. Долгие годы дихлорэтан использовали в зарубежной меди­цине как раздражающее и местное болеутоляющее сред­ство в различных медикаментах для наружного примене­ния. Лишь в 70-х годах нашего века от использования в медицине этого препарата отказались.

В быту дихлорэтан получил распространение как состав­ная часть клеев для пластмассовых изделий.

Дихлорэтан синтезирован в 1795 г. из хлора и этилена. Упоминание о первых случаях отравлений дихлорэтаном относится к 30-м годам XX столетия и касается производ­ственных ингаляций.

По данным Всесоюзного центра по лечению отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, постра­давшие с этими отравлениями в течение последних несколь­ких лет составляют около 5% всех больных, причем только 3% отравлений ингаляционные. Среди пострадавших пре­обладают мужчины, что связано с употреблением дихлор­этана вместо этанола из-за внешнего сходства со спиртом. Отравления дихлорэтаном — одни из наиболее тяжелых. Больничная летальность при данной патологии около 50%. Летальная доза 15—20 мл.

Токсическая концентрация в воздухе 0,3—0,6 мг/л при вдыхании в течение 2—3 ч, концентрация 1,25—2,75 мг/м при работе без противогаза является смертельной.

**15.1.2. Общие токсикологические сведения**

Дихлорэтан (С2Н4С12) относится к хлорированным угле­водородам. Химическая формула была установлена русским химиком А. М. Бутлеровым в 1869 г. Дихлорэтан сущест­вует в виде двух изомеров.

Наиболее широко применяется 1,2-дихлорэтан. Это бес­цветная жидкость со специфическим ароматическим запа­хом, хорошо растворимая в спирте и эфире. Молекулярная масса 98,95, коэффициент растворимости паров в воде 26,3 (20° С), 17,5 (30° С). Дихлорэтан хорошо растворяет жиры, стоек к воде, кислотам и щелочам, последними гидролизуется при высокой температуре.

Дихлорэтан поступает в организм через пищеваритель­ный тракт, дыхательные пути, а также кожные покровы. При пероральном поступлении этого вещества в желудке начинается быстрая резорбция, причем всасывание уско­ряется при совместном приеме дихлорэтана с этиловым алкоголем и жирами.

Максимальная резорбция происходит в желудочно-ки­шечном тракте в течение 3—4 ч с момента принятия яда. Дихлорэтан, поступая в кровь, распределяется путем сво­бодной диффузии и накапливается в тканях, богатых липидами (ЦНС, печень, надпочечники, сальник). Через 6 ч после поступления около 70% дихлорэтана уже фиксировано в клетках. Дихлорэтан подвергается окислительному дехлорированию в эндоплазматическом ретикулуме печени при участии оксидаз «смешанной функции» (цитохром бета-450 и др.).

В процессе метаболизма 1,2-дихлорэтана образуются такие высокотоксичные вещества, как хлорэтанол и монохлоруксусная кислота (1,1-дихлорэтан подвергается окис­лительному дехлорированию с образованием уксусной кис­лоты, которая по токсичности значительно уступает моно-хлоруксусной кислоте).

Хлорэтанол обнаруживается в крови уже через 1 ч после приема дихлорэтана, уровень этого метаболита в крови становится наивысшим через 4 ч, затем постепенно снижа­ется. Через 48 ч в крови определяются его следовые кон­центрации. В печени максимальное содержание хлорэтанола определяется через 24 ч после приема дихлорэтана, высокая концентрация сохраняется до 2 сут.

Естественным путем детоксикации дихлорэтана в орга­низме является его конъюгация с восстановленным глута-тионом печени, в результате которой образуются малоток­сичные меркаптуровые кислоты. Основной путь выведения дихлорэтана и его метаболитов — легкие и почки. С выды­хаемым воздухом выделяется 10—42% дихлорэтана, 51 — 73% выделяется с мочой, незначительная часть выводится через кишечник. Дихлорэтан относится к высокотоксичным соединениям.

**15.1.3. Патогенез токсического действия дихлорэтана**

Токсическое действие дихлорэтана обусловлено нарко­тическим влиянием на ЦНС, поражением паренхиматоз­ных органов, главным образом печени, выраженным воздей­ствием на сердечно-сосудистую систему. Дихлорэтан отно­сится к потенциально алкилирующим ядам, способным вытеснять в клетках отдельные функциональные группы бел­ков, преимущественно нуклеопротеидов, разрушая обыч­ные внутриклеточные структуры.

В процессе метаболизма дихлорэтана происходит акти­вация токсического эффекта. Образуемые метаболиты хлор­этанол и монохлоруксусная кислота оказывают еще более выраженное прямое действие на клеточные структуры, вы­зывая повреждение клеточных мембран, нарушение внутри­клеточного обмена и цитолиз клеток. В наибольшей степени указанное действие проявляется в ретикулоэндотелии пе­чени, где осуществляется основной этап метаболизма ди­хлорэтана. Это подтверждается выраженным снижением уже в первые часы интоксикации активности микросомальных ферментов (глюкозо-6-фосфатазы и уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы). Изучение действия основных метаболитов дихлорэтана на гепатоциты выявило более выраженный гепатотоксический эффект монохлоруксусной кислоты.

Дихлорэтан и его метаболиты вступают в реакцию конъ­югации, что ведет к быстрому истощению запасов восста­новленного глутатиона печени, который в основном нейтра­лизует яд и его метаболиты. Таким образом, уже в ранние сроки нарушается детоксицирующая функция печени.

В патогенезе поражения печени не исключены влияние свободных радикалов, образуемых при метаболизме дихлор­этана, и усиленное переокисление липидов в мембранах эндоплазматического ретикулума печени. Выраженное цитотоксическое действие дихлорэтана и его метаболитов про­является в повреждении клеточных мембран эндотелия сосудистой стенки, что способствует повышению ее прони­цаемости, прогрессирующему уменьшению массы циркули­рующей крови в результате потери ее жидкой части. Это приводит к развитию абсолютной гиповолемии — постоянно­го звена в патогенезе экзотоксического шока. Указанные явления усугубляются нарастанием метаболического ацидо­за, в начальный период обусловленного метаболитами ди­хлорэтана.

**15.1.4. Клиническая картина отравлений дихлорэтаном**

Острые отравления дихлорэтаном вызывают психоневро­логические расстройства, нарушения внешнего дыхания и функций сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишеч­ного тракта, поражение печени и почек.

Психоневрологические расстройства отмечаются у боль­шинства больных в течение первых 3 ч после приема ток­сического вещества и проявляются головокружением, неустойчивостью походки, заторможенностью, адинамией или, наоборот, эйфорией, психомоторным возбуждением, слуховыми и зрительными галлюцинациями. Возможны клонико-тонические судороги, свидетельствующие о тяжелой интоксикации.

При приеме более 50 мл дихлорэтана в первые 1—3 ч может развиться коматозное состояние, обусловленное его наркотическим действием, с расширением зрачков, ослаб­лением зрачковых и корнеальных рефлексов, гиперемией склер, повышением мышечного тонуса конечностей и сухо­жильных рефлексов или гипотонией мышц и снижением сухожильных рефлексов. Иногда коматозное состояние разви­вается через несколько часов после отравления или наблю­дается так называемая вторичная кома, когда через не­сколько часов после восстановления сознания снова разви­вается коматозное состояние на фоне экзотоксического шока и тяжелой гепатопатии.

После восстановления сознания у больных бывают пери­оды психомоторного возбуждения, зрительные и слуховые галлюцинации, иногда клонико-тонические судороги, в неко­торых случаях наблюдается заторможенность с периодами спутанности сознания.

У 10% больных с отравлением дихлорэтаном может во­обще отсутствовать патологическая симптоматика нервно-психической сферы; это указывает на легкое отравление.

ЭЭГ больных характеризуется доминированием медлен­ной активности (4—5 кол/с, амплитуда 60—80 мкВ) и дельта-ритмом (1—2 кол/с, амплитуда 130—150 мкВ). На этом фоне диффузно и нерегулярно регистрируется высоко­частотная активность (15—20 кол/с) низкой амплитуды, ко­торая накладывается на медленные колебания. Временами медленный ритм на 5—8 с сменяется более быстрой низко­вольтной активностью. Эти данные ЭЭГ указывают на не­благоприятный прогноз заболевания.

У больных развивается коматозное состояние с резким снижением корнеальных и зрачковых рефлексов, мышечной гипотонией, отсутствием болевой чувствительности. Возмож­ны преходящая динамика неврологических симптомов, появ­ление реакции на болевое раздражение, повышение мышеч­ного тонуса.

Таким образом, указанные психоневрологические рас­стройства у больных с отравлением дихлорэтаном в сопо­ставлении с ЭЭГ свидетельствуют о развитии токсической энцефалопатии, в патогенезе которой играет роль воздей­ствие дихлорэтана на корково-подкорковые отделы голов­ного мозга с преимущественным поражением диэнцефального (гипоталамического) отдела.

Нарушения внешнего дыхания развиваются во всех случаях отравлений на фоне выраженных неврологических расстройств, коматозного состояния, судорожного синдрома, психомоторного возбуждения, что свидетельствует об их неврогенном происхождении.

Ведущее место занимают обтурационно-аспирационные нарушения дыхания, связанные с повышенной саливацией и бронхореей, аспирацией, западением языка.

Угнетение функции дыхательного центра отмечается у больных в коматозном состоянии и проявляется замедлени­ем ритма дыхания с выраженным снижением дыхательной экскурсии грудной клетки до полной остановки дыхания. При развитии судорожного синдрома нарушение дыхания вызвано гипертонусом дыхательной мускулатуры и ригид­ностью грудной клетки.

У всех больных с выраженной клинической картиной отравления дихлорэтаном изменено КОС, преимущественно с метаболическим ацидозом. При нарушении внешнего дыхания метаболический ацидоз сочетается с дыхатель­ным.

Среди легочных осложнений основное место занимают пневмонии, которые наблюдаются у 10—15% больных.

Нарушения функции сердечно-сосудистой системы отме­чаются у 80% больных. Наиболее часто уже в первые часы после отравления развивается тахикардия (100—180 уд/мин). У больных с двигательным или психомоторным возбуждением возможно повышение артериального давле­ния до 180/100—200/120 мм рт. ст. Наиболее тяжело про­текает экзотоксический шок.

При экзотоксическом шоке происходит необратимое падение артериального давления с отсутствием пульса на периферических артериях на фоне выраженной токсической энцефалопатии (психомоторное возбуждение, судороги, кома). Это сопровождается цианозом видимых слизистых оболочек, акроцианозом, мраморностью кожных покровов, одышкой, тахикардией. Летальность при развитии этого осложнения превышает 90%.

Масса циркулирующей крови у больных с экзотоксическим шоком снижена до 35,68±3,17 мл/кг (контроль 73,7 ±0,75), что свидетельствует о гиповолемическом характере шока при данной патологии. Показатель гематокрита увеличивается до 60—70%.

У больных в раннем периоде шока обнаруживают снижение ударного индекса, повышение периферического сопротивления сосудов.

Развитие экзотоксического шока сопровождается выра­женной токсической коагулопатией. Сначала наступает гиперкоагуляция: повышение толерантности плазмы к гепарину, возрастание содержания фибриногена, укорочение общей длительности коагуляции, потом она сменяется гипокоагуляцией: понижается толерантность плазмы к гепарину, уменьшается концентрация фибриногена, на­растает содержание свободного гепарина, увеличивается время рекальцификации и вторичного фибринолиза. При этом возможны тяжелые желудочно-кишечные кровотечения. Легкие отравления сопровождаются симптомами гипер­коагуляции, при отравлении средней тяжести наблюдаются заметные признаки гипокоагуляции. Наиболее ранними из­менениями ЭКГ является нарушение проводимости — замедление предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости вплоть до внутрижелудочковой блокады. Эти изменения возникают в первые сутки интоксикации. Из­менение фазы реполяризации ЭКГ (снижение сегмента S—T на 2—6 мм ниже изоэлектрической линии, снижение / амплитуды зубца *Т* до 1 мм, появление двухфазных зубцов *Т* в стандартных и грудных отведениях), указывающие на диффузные поражения миокарда, наблюдаются уже в пер­вые сутки после отравления, но у большинства больных — на 2—4-е сутки. В некоторых случаях появляются признаки очаговых изменений миокарда. При благоприятном течении обратное развитие указанных изменений ЭКГ происходит за б—40 дней. В сопоставлении с данными клинического течения указанные изменения ЭКГ свидетельствуют о разви­тии острой токсической дистрофии миокарда.

Токсическая гепатопатия является одним из наиболее характерных проявлений отравлений дихлорэтаном и наблю­дается у 90% больных. В 10% случаях развивается легкая гепатопатия, в 50—53% — среднетяжелая, в 37—40% диаг­ностируют тяжелое повреждение печени. Клинические приз­наки выражены на 2—5-е сутки после отравления (увели­чение печени, ее болезненность при пальпации, желтушность склер и кожных покровов). Желтуха и гепатомегалия в большинстве случаев выражены умеренно.

У некоторых больных ранним признаком гепатопатии является значительная болезненность в правом подреберье по типу печеночной колики. Развивается геморрагический диатез, в тяжелых случаях на фоне выраженной гипокоагуляции, который сопровождается кровотечением из носа, желудочно-кишечного тракта, послеоперационных ран, мест инъекций. Эти явления могут быть выраженными уже на токсикогенной стадии отравления. В лабораторной диагнос­тике гепатопатии основное значение имеет активность органоспецифических цитоплазматических и неспецифиче­ских ферментов (ФМФА, СДГ, ЛДГ5 и ЛДГ4, АсАТ, Ал AT, АЛД, общая ЛДГ, МДГ, ЛДГ2, ЛДГ1, МДГ1).

При благоприятном течении интоксикации содержание неспецифических ферментов снижается на 7—12-е сутки, органоспецифические цитоплазматические ферменты норма­лизуются на 21—30-е сутки, митохондриальные — на 30—40-е сутки после отравления.

При средней и тяжелой гепатопатии на 1—3-й сутки наблюдаются снижение липидов, повышение билирубина, при тяжелой гепатопатии — снижение протромбина, содер­жания белков плазмы со значительным уменьшением аль­буминов.

Радионуклидная гепатография при легкой гепатопатии выявляет нарушения гемодинамики, которые исчезают на 7—10-е сутки. При гепатопатии средней тяжести в первые сутки выявляются изменения гемодинамики печени, на 2— 3-й сутки появляются изменения поглотительной функции. Все показатели нормализуются на 30—40-е сутки. При тяжелой гепатопатии уже в первые сутки наблюдаются сни­жение поглотительной и выделительной функций, выражен­ные изменения гемодинамики. Нормализация выделительной функции происходит на 10—20-е сутки, поглотительной функции — на 30—40-е сутки. Изменения показателей гемо­динамики в 60% случаев сохраняются через 1 —1,5 года после отравления, что требует длительного амбулаторного наблюдения за больными.

Таким образом, при отравлении дихлорэтаном развиваются выраженные изменения печени (нарушения гепато-портальной гемодинамики, специфической функции гепатоцита).

Функции почек нарушены у 80% больных на 1—3-й сутки после отравления. Наиболее часто (в 60% случаев) эти нарушения касаются снижения фильтрации, почечного плазмотока у больных с явлениями экзотоксического шока. В 30% случаев развиваются альбуминурия, микрогеиатурия. У 3% больных возникает тяжелая нефропатия с явлениями острой почечной недостаточности (олигоанурия, азотемия) на фоне тяжелого поражения печени.

Желудочно-кишечные расстройства представляют собой наиболее частые и ранние симптомы пероральных отравле­ний дихлорэтаном. Это тошнота, частая повторная рвота с примесью желчи, боль в эпигастральной области, в тя­желых случаях — хлопьевидный жидкий стул с характерным запахом дихлорэтана.

При ингаляционном отравлении дихлорэтаном рано развиваются неврологические расстройства, затем присоеди­няются нарушения функции желудочно-кишечного тракта и другие синдромы интоксикации.

При попадании дихлорэтана на кожу отмечаются мест­ные изменения в виде гиперемии, отека вплоть до буллезных или некротических дерматитов.

**15.1.5. Классификация отравлений дихлорэтаном по степени тяжести**

Легкие отравления сопровождаются диспептическими расстройствами (тошнота, рвота), незначительно выражен­ными неврологическими симптомами (головокружение, атаксия, эйфория, заторможенность), легкой гепатопатией.

При интоксикации средней тяжести развиваются токси­ческий гастрит, гастроэнтерит, токсическая энцефалопатия (атаксия, заторможенность, психомоторное возбуждение), нарушается функция сердечно-сосудистой системы (тахикар­дия, гипертонический синдром). Интоксикацию сопровожда­ют токсическая гепатопатия средней тяжести, легкая нефро­патия.

Тяжелые отравления вызывают выраженные проявления токсической энцефалопатии (психомоторное возбуждение, судорожный синдром, коматозное состояние), нарушение внешнего дыхания, функции сердечно-сосудистой системы (экзотоксический шок), .среднетяжелую и тяжелую токси­ческую гепатопатию, токсическую нефропатию, гастроэн­терит.

Основными осложнениями тяжелой интоксикации явля­ются желудочно-кишечные кровотечения (1—2-е сутки после отравления), пневмонии, печеночно-почечная недоста­точность.

**Пересканировать стр.338-365**

*Продолжение*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Источник отравления | Избирательное токсическое действие, патогенез | Клинические признаки и диагностика | Неотложная помощь |
| Семейство аспидов — средне­азиатская кобра. Яд содержит нейротоксин, ферменты гиалу-ронидазу, холинэстеразу | Нейротоксическое, гемо-токсическое действие, свя­занное с блокадой нервно-мышечных синапсов, ан-тикоагулирующим воздей­ствием на свертывающую систему крови | См. Гремучники | См. Гремучники |
| *Каракурт —* представитель па­уков. Яд относится к токсаль-буминам. Токсичность яда са­мок во много раз выше яда самцов | Психотропное, нейроток-сическое действие, связан­ное с возбуждающим, затем тормозящим и па­рализующим воздействи­ем на центральную и пе­риферическую нервную систему | После укуса появляется ма­ленькое, быстро исчезающее пятно. Через несколько минут в месте поражения возникает сильная боль, которая распро­страняется на конечности, по­ясницу, грудь, живот с резким напряжением мышц брюшного пресса (дифференциальная диагностика с «острым живо­том»). Озноб, обильное потоот­деление, психомоторное воз­буждение, галлюцинации, страх смерти, тремор и подер­гивание различных мышц, за­труднение дыхания, тошнота, рвота. Тахикардия, экстраси-столия, повышение артериаль­ного давления. Возможна острая остановка дыхания | Форсированный диурез. Проти-вокаракуртовая сыворотка вводится в подлопаточную об­ласть под кожу в дозе 30— 70 мл, при тяжелых интокси­кациях— внутривенно медленно. Иммобилизация пораженной части тела, холод на место укуса. Круговая инфильтра-ционная блокада 0,5% раст­вором новокаина на 10—15 см выше укуса. Глкжозоновокаи-новая смесь (500 мл 5% раст­вора глюкозы и 50 мл 2% раст­вора новокаина) внутривенно. 2 мл 50% раствора анальгина внутримышечно. 10 мл 10% раствора хлорида кальция или глюконата кальция внутривен-  …  Сердечно-сосудистые средства, витаминотерапия |
| *Медузы*  М. Флезалия, М. хиродропус.  Поверхностные стрекательные  клетки содержат органические  кислоты | Местное прижигающее действие | При попадании секрета на ко­жу развивается токсический дерматит (жжение, боль, мест­ный отек ткани с гиперемией, крапивница) | Промывание кожи проточной водой с мылом, местно — пита­тельные кремы, вазелин |
| М. крестовик — секрет стрека­тельных клеток содержит ней-ропептиды. Распространена у берегов Японского моря | Местное прижигающее действие, общее нейротоксическое, никотино-мускариноподобное действие | Помимо токсического дермати­та возникают явления общего токсикоза: боль в груди, в жи­воте, удушье, боль в суставах и мышцах с фибриллярными подергиваниями. Мышечная слабость (токсическая миа­стения) | Гемосорбция.  Местно — питательные кремы, вазелин. 1 мл 5% раствора эфедрина, 1 мл 1% раствора димедрола подкожно  ИВЛ |
| *Муравьи*  Ядовитый секрет содержит муравьиную кислоту | Местное прижигающее действие | См. Медузы | См. Медузы |
| *Пчелы —* укусы Яд пчел содержит амины (тис тамин, дофамин, норадрена лин), пептиды (мелиттин), про- | Местное воспалительное, резорбтивное — нейротоксическое действие, кото- | Тяжесть интоксикации зависит от дозы яда (числа укусов), места укусов, индивидуаль но. 250 мг гидрокортизона или 60—120 мг преднизолона, 1 — 2 мл 1% раствора димедрола внутримышечно. При возбуж­дении 5—10 мг диазепама внутривенно. | Удалить жало, промыть ранку спиртом, положить лед. Круго­вая послойная инфильтрацион- |
|  |  |  |  |

Таблица 20

**Отравление ядовитыми растениями**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Ядовитое растение  Источник отравления | Избирательное токсическое действие, патогенез | Клинические признаки и диагностика | Неотложная помощь |
| *Чина посевная* и другие виды чины . Семейство бобовых. Ядовиты вещества, содержащиеся в се­менах | Нейротоксическое действие | После употребления в пищу се­мян развиваются парестезии, мышечная слабость, гемипарезы, в тяжелых случаях — пара­личи конечностей | Промывание желудка через зонд, солевое слабительное, форсированный диурез. Витамины группы В, 1 мл 0,05% раствора прозерина под­кожно повторно |
| *Чистотел*  Семейство маковых. Ядовиты все части растения, содержат алкалоиды хелидонин, хемурин и др. | Психотропное действие, обусловленное наркоти­ческим эффектом на ЦНС, местное раздража­ющее действие | При употреблении внутрь — то­шнота, рвота, боли в животе, понос, понижение кожной чув­ствительности, сонливость. В тяжелых случаях — потеря со­знания, сужение зрачков, гипе­ремия кожи, нарушение дыха­ния, снижение артериального давления, иногда клонико-тони-ческие судороги | Промывание желудка через зонд, активированный уголь внутрь, солевое слабительное, форсированный диурез с ощела­чиванием плазмы. 1—2 мл 0,1% раствора атропи­на, 1 мл 10% раствора кофеина, 2 мл кордиамина подкожно. 2 мл 5% раствора витамина B1 внутримышечно. Ингаляция кислорода |
|  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | ские судороги, острая сердечно­сосудистая недостаточность (коллапс).  Лабораторная диагностика: оп­ределение вератрина путем качественной пробы с серной кислотой и реактивом Эрдмана (50 мл мочи) | Противопоказаны соли каль­ция |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *Продолжение* |  |  |  |
| Клинический признак | Токсическое вещество или источник яда | Токсическое действие | Особенности клинических проявлений. Дифференциально-диагностические признаки |
|  |  | ми наркотического действия, угне­тающими ЦНС, но может быть при гипоксии, вызванной веществами не наркотического действия |  |
|  | Барбитураты (фенобарбитал, барбитал, барбитал-натрий, бар-бамил, этаминал-натрий). Про­изводные бензодиазепина | Наркотическое и М-холиномиметическое действие, подавление активности вегетативных центров | Начало постепенное: сонливость, снижение болевой чувствительно­сти, помрачение сознания, кома. Зрачки сужены. Резкая потливость, бронхорея, гипотермия |
|  | Фосфорорганические соедине­ния (тиофос, хлорофос, карбо-фос, дихлофос, метафос и др.) | Угнетение холинэстераз с резким повышением холинергических про­цессов: мускарино-, никотине- и курареподобный эффект | Клинические проявления схожи с барбитуровой комой, но одновре­менно отмечаются миофибрилля-ции, судороги, брадикардия, спе­цифический ароматический запах изо рта и от рвотных масс |
|  | Атропин (белладонна, белена, дурман), аэрон, астматол | Наркотическое воздействие на ЦНС, М-холиномиметическое дей­ствие | Клинические проявления схожи с барбитуровой комой. Запах алко­голя изо рта, маятникообразные движения глазных яблок Коме предшествуют гипертермия, психомоторное возбуждение, бред, галлюцинации. Гиперемия и су­хость кожных покровов, мидриаз Коме предшествуют резкая сла­бость, головокружение, сухость во рту, миоз. Сухожильные рефлек- |
|  | Производные фенотиазина (ами-назин, дипразин, левомепрома-зин, трифтазин, френолон и др.) | Блокада М-холинореактивных си­стем организма с нейротоксиче-ским, М-холинолитическим дейст­вием |  |
|  |  | Нейротоксическое действие, обус­ловленное влиянием на адренерги-ческие и дофаминергические синапсы |  |
| Кровотечения |  |  |  |
|  | Наркотические анальгетики груп­пы опия (опий, морфин, проме-дол) |  |  |
|  | Спирт метиловый |  |  |
|  | Окись углерода (уга'рный газ) |  |  |
|  | Хлорированные углеводороды (дихлорэтан, тетрахлорид угле­рода) |  |  |
|  | Инсулин |  |  |
|  | Антикоагулянты (гепарин, дику-марин, фенилин и ,др.) |  |  |
|  |  |  |  |
| Наркотическое действие на ЦНС, возбуждение центров блуждающе­го нерва |  |  |  |
| Нейротоксическое действие, обус­ловленное торможением ЦНС, на­рушением окислительного, фосфо-рилирования , |  |  |  |
| Образование карбоксигемоглобина в крови; развитие гипоксемии и тканевой гипоксии |  |  |  |
| Нейро-, гепато-, нефротоксическое действие с резким нарушением ме­таболизма в тканях — аутокатали-тическим переокислением микросомальных липидов |  |  |  |
| Гипогликемическое действие |  |  |  |
| Гепарин тормозит образование тромбина, препятствует агрегации тромбоцитов. Производные кума- |  |  |  |
| сы повышены, раннее снижение АД Кома сопровождается миозом с ос­лаблением реакции на свет, гипер­тонией скелетных мышц, угнете­нием дыхания, гиперемией кожи, часто — параличом дыхания Коме предшествуют спутанное со­знание, судороги, нарастающая жажда. Мидриаз. Кожа и слизис­тые оболочки сухие, гиперемиро-ваны, с цианотичным оттенком. Характерный признак отравле­ния — нарушение зрения Начальные симптомы — ощущение давления в висках, розово-красная окраска кожных покровов, возбуж­дение или оглушенность. Кома, ги-' пертермия, мидриаз, гиперкинезы, нарушения дыхания Бурное развитие симптомов инток­сикации — упорная рвота и жид­кий стул с ароматическим запахом. Кома,, мидриаз, гиперемия склер, ранние гемодинамические расст­ройства |  |  |  |
| Коме предшествуют чувство голо­да, страха, усиленное потоотделе­ние. При коме клонико-тонические судороги |  |  |  |
| Носовые, маточные, желудочные, кишечные кровотечения. Гемату-рия, кровоизлияния в кожу, мыш- |  |  |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Клинический признак | Токсическое вещество или источник яда | Токсическое действие | Особенности клинических проявлений. Дифференциально-диагностические признаки |
| Глюкокортикоиды (гидрокортизон, кортизон, преднизолон, дек-саметазон) |  |  |  |
| Железо (сульфат, глюконат, лак-тат железа и др.) |  |  |  |
| Кислоты крепкие (неорганиче­ские — азотная, серная, хлорис­товодородная и др.; органиче­ские — уксусная, щавелевая и др.) |  |  |  |
| рина вызывают гиперкоагуляцию, нарушая биосинтез протромбина, проконвертина и IX, X факторов свертывания крови Наркотическое действие, угнетение кроветворения, особенно клеток миелоидного ряда |  |  |  |
| Влияние на метаболизм углеводов, белков, жиров, нуклеиновых кис­лот с нарушением функции, ЦНС, эндокринной системы, трофических процессов и др. |  |  |  |
| Местное прижигающее действие. Резорбтивное, гепато- и гематоток-сическое действие; снижение син­теза протромбина; повышение про­ницаемости сосудистых стенок; из­быточное поступление в кровоток ферритина, снижающего эффект адреналина и норадреналина Местное прижигающее действие; резорбтивное гемато-, нефро-, ге-патотоксическое действие (орга­нические кислоты), обусловленное гемолизом эритроцитов, развитием |  |  |  |
| цы, склеры. Увеличение времени свертывания крови или падение протромбинового индекса Кровотечения из носа и десен, ма­точные,, кровоизлияния в кожу, одышка, судороги. Лицо бледное, слизистые оболочки красного цве­та, мидриаз |  |  |  |
| Кровотечения из остро образую­щихся язв пищеварительного трак­та наряду с нарушениями нервно-психической сферы, повышением артериального давления Кровотечения из желудочно-кишеч­ного тракта; общая повышенная кровоточивость; упорная рвота и понос, тахикардия, снижение арте­риального давления |  |  |  |
| Ранние и поздние пищеводно-желудочные кровотечения, сопровож­дающие ожоговую болезнь и ге­молиз |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  | токсической коагулопатии |  |
|  | Хлорированные углеводороды дихлорэтан, четыреххлористый углерод) | Местное раздражающее действие; гепато- и нефротоксическое дейст­вие, обусловленное аутокаталити-ческим переокислением микросо-мальных липидов свободными ра­дикалами, образуемыми при мета­болизме в печени; наркотическое действие на ЦНС | Кровоизлияния под конъюнктиву, желудочно-кишечные и носовые кровотечения, обусловленные гипо-протромбинемией, фибриногенопе-ний, повышением фибринолитиче-ской активности. Одновременно выявляются нарушения функции ЦНС, сердечно-сосудистой систе­мы, печени и почек Повторные пищеводно-желудочные кровотечения, сопровождающие ожоговую болезнь |
|  | Щелочи едкие (едкое кали, едкий натр, нашатырный спирт, хлор­ная известь) | Местное прижигающее действие (колликвационный некроз) | Миофибрилляции, сужение зрач­ков, расстройства зрения и слуха |
| Миофибрилляция | Никотин | Нейротоксическое действие, свя­занное с возбуждением, а затем угнетением Н-холинореактивных систем ЦНС, ганглиев, надпочеч­ников | Миофибрилляции, расширение зра­чков, атаксия, нарушения зрения и слуха, гемодинамические расст­ройства |
|  | Пахикарпин | Нейротоксическое действие, обус­ловленное блокированием переда­чи возбуждения в вегетативных узлах | Миофибрилляции, сужение зрач­ков, брадикардия, бронхорея, ри­гидность грудной клетки |
|  | Фосфорорганические соединения (тиофос, хлорофос, карбофос, дихлофос, меркаптофос, метафос и др.) | Угнетение холинэстераз в си­напсах центральной и перифери­ческой нервной системы с повы­шением холинергических процессов | Предвестники остановки сердца — цианоз кожных покровов, внезап­ное снижение артериального давле­ния, урежение пульса, постепенное удлинение на ЭКГ интервалов |
| Остановка серд­ца (скоропо­стижная смерть) | Сердечные гликозиды, трицик-лические антидепрессанты, па-хикарпин, фосфорорганические инсектициды, окись углерода, си­нильная кислота, сернистый во- |  |  |

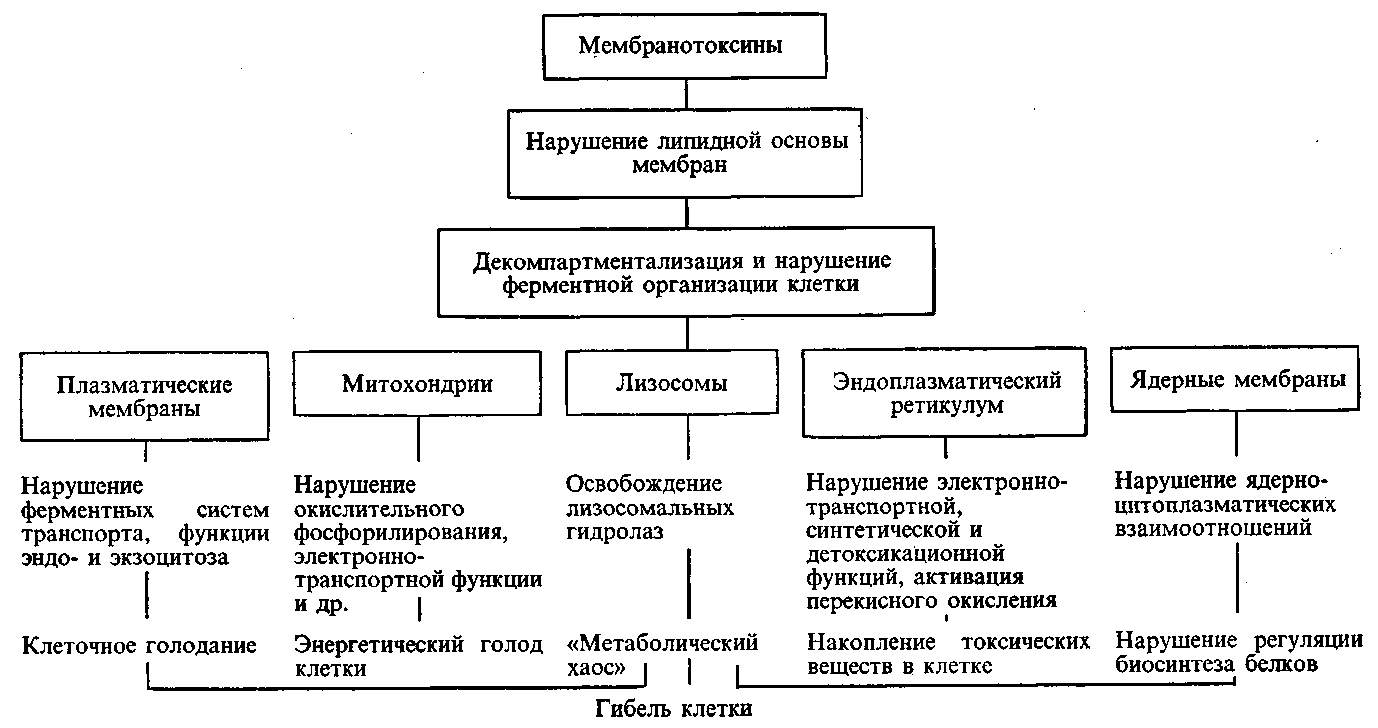
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Клинический признак | Токсическое вещество или источник яда | Токсическое действие | Особенности клинических проявлений. Дифференциально-диагностические признаки |
|  | дород, пары хлорных растворите­лей — трихлорэтилена и др. |  |  |
| Слюнотечение | Дикаин (аметокаин, децикаин) |  | *Р-Р* и *Q-T* |
|  | Кадмий | Цито-, нефро- и гепатотоксическое действие, обусловленное угнете­нием активности тиоловых фер­ментов, снижением синтеза белка Возбуждение М-холинореактивных систем — нейротоксическое и веге-тотропное действие Возбуждение, а затем угнетение Н-холинореактивных систем ЦНС, ганглиев | Слюнотечение сопровождается то­шнотой, частым слабым пульсом, одышкой. Бледность, затем цианоз кожи |
|  | Мухомор | Возбуждение периферических М-холинореактивных систем | Слюнотечение сопровождается дис­пепсическими расстройствами, мы­шечными болями. Металлический вкус во рту |
|  | Никотин (экстракт табака) | Местное раздражающее, энтеро-, нефро-, нейротоксическое действие, обусловленное блокадой тиоловых ферментов и нарушением структу­ры и функции клеток | Слюнотечение, диспепсические рас­стройства, бронхорея, одмшка, циа­ноз, бред; зрачки сужены Слюнотечение, диспепсические рас­стройства, сужение зрачков, нару­шение зрения и слуха, миофибрил-ляции |
|  | Пилокарпин |  |  |
|  | Ртуть (сулема, каломель, гранозан и др.) |  |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | Слюнотечение сопровождается аст­матическим состоянием, бронхо-реей, цианозом, судорогами; по­краснение лица, зрачки сужены Слюнотечение с медно-красной ок­раской слизистой оболочки рта и глотки, металлическим вкусом во рту, кровоточивостью десен, позже — темная кайма сульфита рту­ти на деснах |
|  | Рыбы ядовитые (акулы, мурены, пеламида, ставрида, собаки-рыбы) | Общетоксическое, нейротоксичекое действие | Слюнотечение сопровождается спазмом мышц челюстей, бронхо-спазмом, судорогами, параличом дыхательных мышц. Зуд губ, языка |
| Судороги |  | Судорожный синдром может быть результатом специфического воз­действия токсического вещества, но чаще — результат тяжелых на­рушений дыхания и глубокой ги­поксии мозга |  |
|  | Стрихнин | Возбуждение ЦНС с преимущест­венным повышением рефлекторной возбудимости спинного мозга | Тетанические судороги, тризм, сердцебиение, цианоз, горький вкус во рту, чувство страха |
|  | Изониазид (тубазид, ГИНК, римифон) | Нейротоксическое действие в свя­зи с нарушением усвоения пиридоксина | Судороги эпилептиформного типа с потерей сознания и расстройствами дыхания |
|  | Этиленгликоль | Наркотическое действие | Дыхание глубокое шумное, потеря сознания, ригидность затылочных мышц, клонико-тонические судороги |
|  | Полынь цитварная | Нейротоксическое действие, свя­занное с возбуждающим влиянием на ЦНС | Эпилептиформные судороги, гал­люцинации, видение предметов в желтом цвете |
| Тризм | Метил бромистый (бромметил, бромметан) | Преимущественное поражение ко­ры головного мозга, области пла­ща и мозжечка | Тризм сопровождается возбужде­нием, судорогами, галлюцинациями |
|  | Стрихнин | Возбуждение ЦНС с повышением рефлекторной возбудимости спин­ного мозга | Тризм, судороги, сердцебиение, цианоз, чувство страха |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |

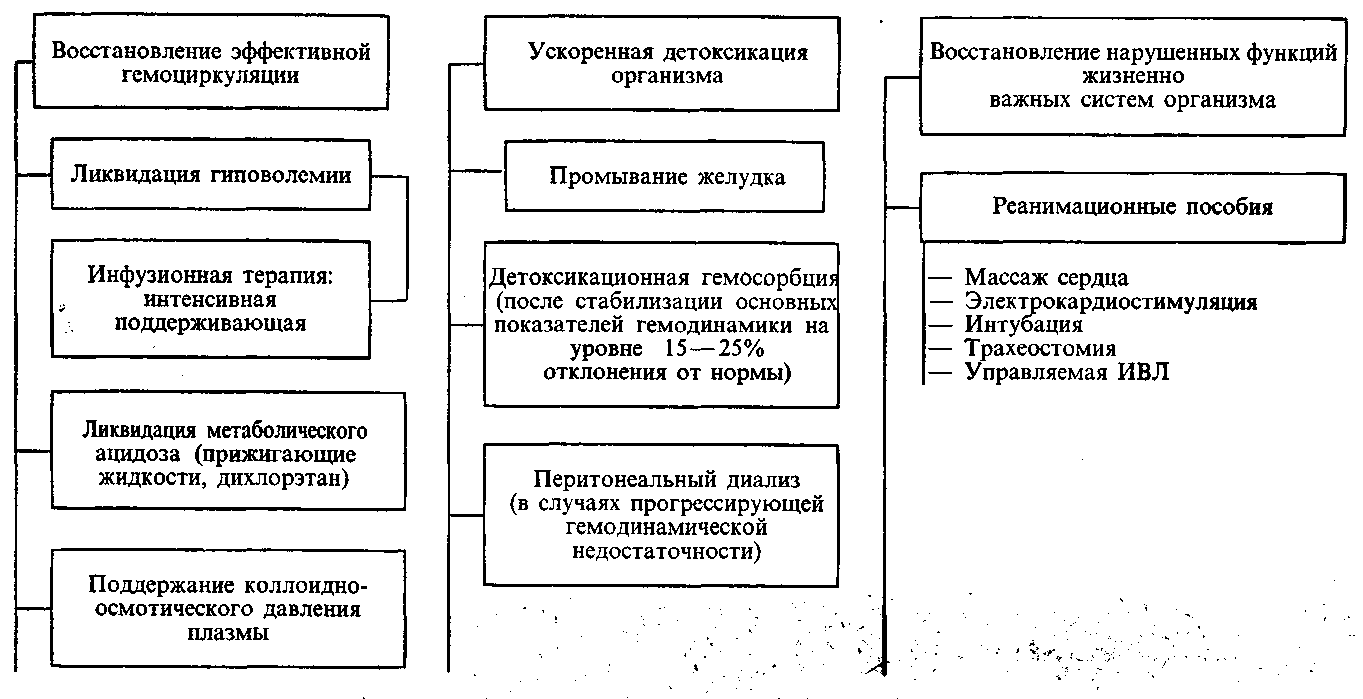
**Механизмы действия мембранотоксинов** *(по А. А.Покровскому, 1976)*

*Приложение 2*

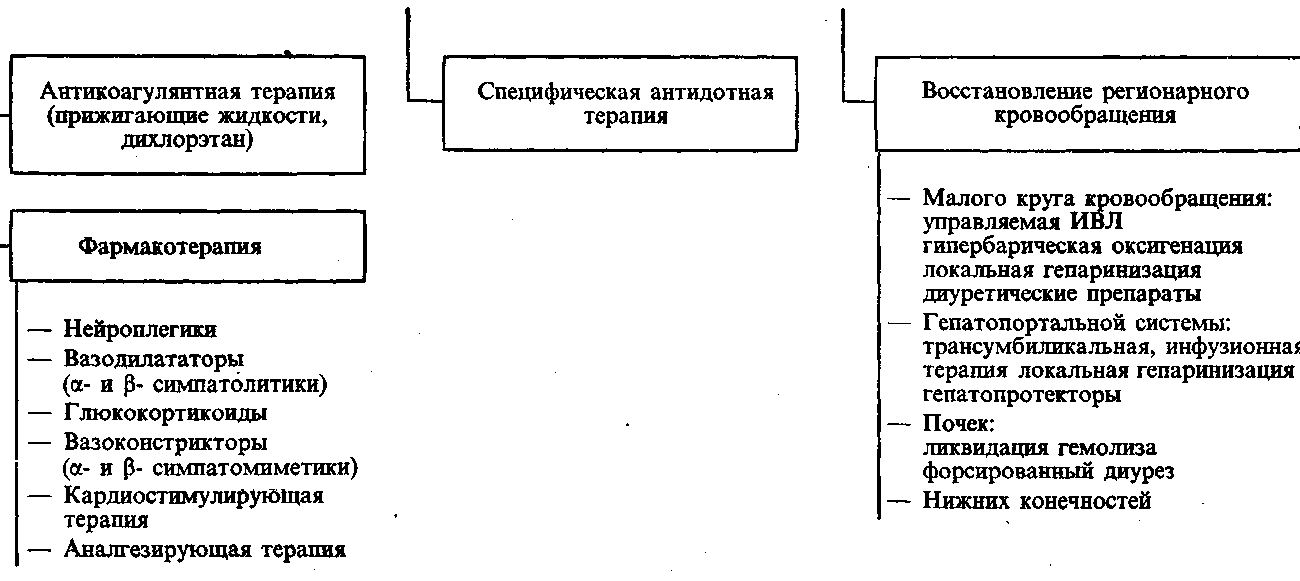


**Принципиальная схема лечения шока при острой химической болезни**

*Приложение 3*



*Продолжение приложения 3*



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

*Амбурже Ж.* Почечная недостаточность: Пер с франц.— М.: Меди­цина, 1965.—403 с.

*Ананченко В. Г.* О токсической коагулопатии при острых экзоген­ных отравлениях / Особенности реанимации при острых отрав­лениях. Иркутск, 1975.— С. 92—93.

*Арчаков А. И.* Микросомальное окисление.— М.: Наука, 1975.—327 с.

*Баевский Р. М.* Прогнозирование состояний на грани нормы и пато­логии.— М.: Медицина, 1979.—295 с.

*Берхин Е. Б.* Роль почек в защите организма от ксенобиотиков //Фармакол и токсикол.— 1986.—№ 2.—С. 104—105.

*Глозман О. С., Касаткина А. П.* Современные методы активной терапии острых отравлений.— М.: Медгиз, 1959.—275 с.

*Глозман О. С., Касаткина А. П.* Замещение крови.— Алма-Ата, Казгосиздат, 1963.—211 с.

*Голиков С. Н.* Актуальные проблемы современной токсикологии// — Фармакол. токсикол.—1981.—№ 6.— С. 645—650.

*Джонсон П.* Периферическое кровообращение/Пер, с англ.— М.: Медицина, 1982.—440 с.

*Заугольников С. Д., Лойт А. О., Иваницкий А. М.* К вопросу о классификации токсических веществ // Общие вопросы про­мышленной токсикологии.— М., 1967.— С. 46—49.

*Клинична* токсикология /Под ред. А. Монова.— София: Медицина и физкультура, 1972.—557 с.

*Ковалев И. Е., Азизов Р. Г.* Проблемы иммунотоксикологии // Фар-макол. и токсикол.—1986.—№ 1.— С. 5—14.

*Кокшарева Н.В.* Использование индукции цитохрома бета-450 как один из новых принципов терапии отравлений ФОИ//Вестн. АМН СССР.—1980.—№ 8.—С. 55—58.

*Кудряшов Б. А.* Нарушения гомеостаза при шоке // Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертыва­ния.— М.: Медицина, 1975.— Гл. 34.— С. 74—90.

*Кулагин В. К.* Патологическая физиология травмы и шока.— Л.: Медицина, 1978.—296 с.

*Кундиев Ю.И.* Всасывание пестицидов через кожу и профилак­тика отравлений.— Киев: Здоров'я, 1975.—199 с.

*Лабори А.* Регуляция обменных процессов: Пер. с франц.— М.: Медицина, 1970.—127 с.

*Лакин К. М., Крылов Ю. Ф.* Биотрансформация лекарственных веществ.— М.: Медицина, 1981.—342 с.

*Лебедева Р. Н., Аббакумов В. В., Дементьева И. И.* и др. Пробле­мы шока в современной хирургии//Анест. и реаниматол. —1978.—№ 3.—С. 9—15.

*Лужников Е. А., Дагаев В. Н.* Особенности лечения терминальных состояний при острых отравлениях//Основы реаниматологии /Под ред. В. А. Неговского.— М.: Медицина, 1966.— С. 329— 349.

*Лужников Е. А., Гольдин М. М., Суслова И. М.* Потенциал сорбен­та и сохранность ферментных элементов крови//Фармация.— 1980.—№ 3.— С. 65—66.

*Лужников Е. В., Дагаев В. Н., Горин Э. Э.* Возрастные аспекты интенсивной терапии острых «травлений химической этиологии. //Тер. арх.—1985.—№ 5.—С. 115-119.

*Морозов Г. В., Анохина И. П., Лужников Е. А.* Патоморфоз пси­хических заболеваний при лечении методом гемосорбции//Сов. мед.—1981.—№ 1.—С. 74—79.

*Неговский В. А., Гурвич А. М., Золотокрылина Е. С.* Постреанимационная болезнь.— М.: Медицина, 1979.—383 с.

*Петров Б. А., Сытник А. П.* Искусственный пищевод из толстой и тонкой кишки.— М.: Медицина, 1972.—184 с.

*Покровский А. А.* Мембранотоксины//Вестн. АМН СССР.—1976.—№ 9.— С. 79—88.

*Раби К*. Локализационная и рассеянная внутрисосудистая коагу­ляция/Пер, с франц.— М.: Медицина, 1974.—216 с.

*Первая* помощь и лечение при острых промышленных интоксикациях // Сост. Н. Н. Савицкий.— Л., 1983.—81 с.

*Селезнев С. А., Вашетина С. М., Мазуркевич Г. С.* Комплексная оценка кровообращения в экспериментальной патологии.— Л.: Медицина, 1976.—207 с.

*Симонян К. Н.* Потребность городского населения в реанимацион­ной помощи и интенсивной терапии//Сов. здравоохр.—1976. —№ 12.—С. 21—25.

*Струков А. И., Воробьева А. А.* Сравнительная патология микро-циркуляторного русла//Кардиология.— 1976.— № 11.— С. 8—16.

*Филов В. А., Люблина Е. И.* Связи состава, строения и свойств химических соединений с показателями токсического действия //Основы общей промышленной токсикологии / Под ред. Н. А. Толоконцева, В. А. Филова.— Л.: Медицина, 1976.— С. 232.

*Фарсов Н. Н., Лужников Е. А., Синицын А. А.* Гемореологические изменения при острых отравлениях // Труды НИИ скорой помо­щи им. Н.В. Склифосовского.—М., 1976.—Т. 22.—С. 141 — 143.

*Челмакина В. П.* Современные методы искусственной детоксикации. — Алма-Ата: Наука, 1985.—136 с.

*Чуркин Е. А.* Общие закономерности клиники и течения интокси­кационных психозов // Интоксикационные психозы.— М., 1983. — С. 75—81.

*Шиманко И. И.* Поражение почек при острых экзогенных отрав­лениях.— М.: Медицина, 1977.—208 с.

*Шустер X. П., Шенборн X., Лауэр X.* Шок (возникновение, распоз­навание, контроль, лечение).— М.: Медицина, 1981.—117 с.

*Bistnath С., Baud F., Lepore P.* Epidemiologic et cent des intoxica­tion aigues hospitalisees a propes de 1000 cas//Rev. franc, lab.— 1985.—Vol. 13, N 140.—P. 106—110.

*Comstock E. G.* Clinical Toxicology//Toxicology.—Macmillan Pub., 1975.\_ p. 657—667.

*Evereux J., Roche L., Motin J.* Precis de Toxicologic Clinique.— Paris: Masson et Cie, 1968.—387 p.

*Goulding R.* Hemoperfusioq in the treatment of intoxications // Renal Insufficiency?— Stuttgart, 1976.—P. 75—86.

*Hardaway R. M.* CHnical management of shock.— Military Medicine.— 1969.— Vol. 134.— P. 645—654.

*Jalzidis H., Oreopoulos D., Triantaphyllidis D.* Treatment of severe barbiturate poisoning//Lancet—1965.— Vol. 2.—P. 216—217.

*Matthew H., Lawson A. A. H.* Treatment of common acute poiso­nings.— Edinburgh, New York: Churchill Liveingstone, 1975.— 202 p.

*Metlerio F.* L'electroencephalographie dans les intoxicationes augues.— Paris: Masson et Cie, 1964.—495 p.

**ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ**

Абстиненция 54

Авадекс 402

Адаптация к вредным вещест­вам 49

Адаптогены 49

Аддитивность 50

Адреналин 403

Акарициды 57

Акация белая, лечение отравле­ний 377

Аконит 57, 118, 376

— лечение отравлений 377

Аконитин 118

Активированный уголь 230, 232

Акулы ядовитые 369

Алкалоз дыхательный, коррек­ция 148

— метаболический, коррекция 149

Алкалоиды 118, 227

Алкоголь этиловый 230

Алкогольное отравление 278

—— клиника 280

—— лечение 285

—— осложнения 280

—— распространение 278

Аллергия 53

Алопеция 391

Альдегиды 152

Амавроз 396

Аманитин 232

Амидопирин 226

Амилнитрит 232

Аминазин 226, 271

Амитриптилин 227, 232, 271

Аммиак 403

Аналептики 82

Анальгетики наркотические 257

— ненаркотические 257

Анальгин 225

Андаксин 226

Анемии гемолитические острые,135

Анилин 57, 224, 226, 227

Антагонисты наркотических аналептиков 142

Антибиотики 224

«Антигюрза» противозмеиная 231

Антидепрессанты 117, 256

— трициклические 271

Антидот(ы) биохимические 232

— классификация 232

— металлов 230

— основные виды 229

— при отравлениях острых 229

———— подострых и хронических 231

———— соединениями тяжелых металлов и мышьяка 354

— Стржижевского 230

— «универсальный» см. *ТУМ*

*—* фармакологические 232

— химические 232

Антидотная терапия, особенно­сти 228

Антикоагулянты 410

Антиобледенители 224

Антиоксиданты 230

Антитоксическая иммунотврЙШЯ 231

Антифриз 224

Анурия 396

Аритмии сердца 397

Аспирин см. *Ацетилсалицилобоя кислота*

Аструпа формула 150, 323

Асфиксия 400

— «механическая» 325, 400

Атропин 232, 273, 406

— лечение отравлений 378

Ацетилсалициловая кислота 272

Ацидоз 323

— дыхательный, коррекция 148, 358

— метаболический, коррекция 148, 358

Бактерициды 57

Баллистокардиография 88

Барбитураты 224, 226, 232, 402

— отравления 258

—— клиника 259

—— лечение 261

—— патогенез токсического дей­ствия 259

Барий и его соли 119, 224

Безвременник 376

Белина 273, 376

— лечение отравлений 378

Белладонна 273, 376

— лечение отравлений 378

Белласпон 224, 226

Беллоид 224, 226

Бенздиазепины 232

Бензол 410

Бертолетова соль 136

Бледная поганка 404, 407

Блефароспазм 401

Болезни мембран 27

Болиголов водяной см. *Вех ядо­витый*

*—* пятнистый 376

Бора эффект 149

Боракс см. *Кислота борная*

Борец см. *Аконит*

Борщевик 376

Бромбензол 152

Бррнхорея 402

Бугорчатка см. *Рыбы ядовитые*

Бужирование пищевода 321

Бузина вонючая 380

Валиум см. *Диазепам*

Вератрин 118

Вех ядовитый 376

—— лечение отравлений 380

Вещества, вызывающие токсико-аллергические поражения пе­чени и почек 153

— гепатонефротоксические 152

— гепатотоксические 152

— нефротоксические 152

— отравляющие боевые 57

— прижигающего действия, от­равления 308

————— распространенность 308

— ртутьорганические 57

— токсические, действие совме­стное 50

—— классификация 57

—— представители характер­ные 20

—— пути выведения из орга­низма 41

—— распределение в организме 19

—— транспорт через клеточные

мембраны 24

Водород мышьяковистый 136, 227

Возрастные аспекты лечения отравлений 238, 239

Волчье лыко 376

—— лечение отравлений 380, 404

Вороний глаз, лечение отравле­ний см. *Атропин*

Врачебно-трудовая экспертиза 249

Гадюка обыкновенная 365

Гашиш см. *Конопля индийская*

Гелиотроп 152, 376

— лечение отравлений 381

Гемодез 232

Гемодиализ 174, 339, 352

— показания к применению 224

— ранний 206

Гемодиафильтрация 175, 184

Гемодилюция 199

Гемодинамика, нарушения при шоке 95

Гемолиз 350

— лечение 323, 354

Гемосорбция 175, 184, 339, 394

— детоксикационная 215

—— осложнения 219

— показания к применению 226

Гемофильтрация 174, 175, 184

Гендерсона уравнение для кис­лот 29

Генри закон 146

Гепарин 232

Гепатография радионуклидная 336

Гепатопатия, общие принципы лечения 172

— токсическая 317, 336, 343, 350

—— клиника 161

—— методы диагностики 158

—— патогенез 154

— фармакотерапия 178

Гепатопротекторы 340

Гербициды 57

Геринга — Брайта — Брейера рефлекс 132

Героин 119, 399

Гипербарическая оксигенация 147, 232, 360

—— показания и противопока­зания 197

Гипервентиляция лечебная 195

Гиперкалиемия 119

— признаки на ЭКГ 170

Гипертензия 402

Гипертермия лечебная 197

Гипокалиемия, признаки на ЭКГ 171

Гипоксия гемическая 125

— гипоксическая 127

—— форма аспирационно-обтурационная 128, 129

———— легочная 128, 130

——— неврогенная 127

— гистотоксическая см. *Гипо­ксия тканевая*

*—* дыхательная 125

— при отравлениях гемолитическими ядами 135

———— карбоксигемоглобинообразователями 134

———— метгемоглобинообразователями 133

— смешанная 125, 138

— тканевая 125, 138

— транспортная см. *Гипоксия гемическая*

*—* циркуляторная 125, 137

— экзогенная 125

Гипотензия 403

Гипотермия лечебная 197

— пищевода и желудка локаль­ная 322

Глухота 403

Глюкагон 232

Глюкокортикоиды 410

Гомеостаз химический, иммун­ные механизмы сохранения 44

Горчак 152

— розовый 376

—— лечение отравлений 382

Гранозан 57, 347, 404

Грибы ядовитые, лечение отрав­лений 382

Грольмана метод 88

Гюрза 366

ДВС-синдром 100, 137, 166

Деонтология 252

Дессиканты 57

Детоксикация антидотная 228

— искусственная 199

—— комплексные методы 222

—— показания к применению основных методов 224

— при отравлениях соединения­ми тяжелых металлов и мышь­яка 352

— ускоренная 339

— фармакологическая см. *Де­токсикация антидотная*

Дефолианты 57

Диазепам 273

Диализ 183

— кишечный 214

— перитонеальный 210, 339, 353

—— показания к применению 226

Диарея 404

— лечебная Альвала 174

Дигиталис см. *Сердечные гликозиды*

Дигитоксин 232

Дигоксин 232

Дикаин 412

Динофлагелляты 364

Дипироксим 142, 232

Диплопия 406

Диспансеризация 250

Дистрофия миокарда токсиче­ская 123

Дихлорэтан 152, 224, 226, 227, 232, 330

— отравления, диагностика дифференциальная 338

—— классификация 337

—— клиника 333

—— лечение 339

———— симптоматическое 340

———— специфическое 340

—— осложнения 334

—— патоморфологические осо­бенности 338

—— частота 331

— патогенез токсического дей­ствия 332

————— необратимый 240

Диэтексим 232

Доксапрам 142

Допплерография 88

Дренирование грудного лимфа­тического протока 177

Дурман 273, 376

Дыхание, методы исследования 125

—— нарушения 124

—— лечение 139

—— обтурационные 140

—— при отравлении дихлорэта­ном 334

————— кислотой уксусной 317

————— углерода окисью 357

— тканевое, лечение наруше­ний 148

Жабы ядовитые 364

Железо 410

Желтуха 406

Жермянка краснобрюхая 365

Заманиха 399

— лечение отравлений 384

— настойка 118 Зарин 57

Змеи ядовитые 365

Зооциды 57

ИВЛ, показания 141

Идиосинкразия 53

Изониазид 142, 232, 273

Ингаляционные отравления па­рами ртути, соединениями тя­желых металлов и мышьяка 350

Ингибиторы ферментной актив­ности 196

Индерал см. *Обзидан*

Индукторы ферментной актив­ности 196

Инсектициды 57

— фосфорорганические 57, 119

Инсулин 232, 409

Интубация 139

Имизин 271

Иммунотерапия антитоксическая 232

Иприт 57 «Искусственная почка» 174

—— показания к применению 224

Кадмий 412

Калия бихромат 225, 227

— перманганат 232

Камфора 232

Каракурт 366

Карбоксигемоглобинообразователи 134

Карбофос 57, 226, 293, 408

— уровень в крови, критический 240

————— необратимый 240

Каустическая сода 328

Квантовое воздействие на крорь 221

Кислота(ы) борная 404

— крепкие 411

— метанкарбоновая см. *Кисло­та уксусная*

*—* неорганические, общие ток­сикологические сведения 326

— «паяльная» 326

— серная 326

—— концентрированная 326

—— технические сорта 326

— синильная 125

— уксусная 309

—— отравления, диагноз диф­ференциальный 319

———— клиника 312

———— лечение 320

——— патогенез 310

———— патоморфология 319

—— уровень в крови свободно­го гемоглобина критический 240

————————— необратимый 240

— хлористоводородная 326

— этаноловая см. *Кислота ук­сусная*

Кишечный лаваж 189

Клещевина 376

* лечение отравлений 384
* Клиренс почечный 41
* Коагулопатия токсическая 100, 315, 343

—— лечение 324, 340

Кобра 366

Колит при отравлении ртутью и свинцом 349

Коллапс соматогенный вторич­ный 123

— токсикогенный первичный 123

Колхицин 405

Кома 407

— алкогольная 278

—— диагностика дифференци­альная 283

— токсическая 70

—— диагностика дифференци­альная 76

—— осложнения 78

—— терапия специфическая 81

Кониин 118

Конопля индийская 376

—— лечение отравлений 385

Корень иссыккульский см. *Ако­нит*

КОС при нарушениях внешнего дыхания 133

—— острых экзогенных отрав­лениях 148

Кофеин 232, 274

Крапива 376

Красавка см. *Белладонна*

Краш-синдром 166

Крестовник 152, 376

«Кровопускание бескровное» 143

Кровотечения 410

— пищеводно-желудочные, ле­чение 322

Крушина 376

Куколь, лечение отравлений 385

Кумуляция 48

«Купоросное масло» см. *Кисло­та серная концентрированная*

Купренил 232

Ландыш майский 376

—— лечение отравлений см.*Сердечные гликозиды*

Левомицетин 232

«Легкие при шоке» 137

Лекарственная болезнь 54

Летальный синтез 39

Либриум см. *Элениум*

Лимфодиализ 175

Лимфорея 174

— детоксикационная 204

Лимфосррбция 175

Липиды, переокисление 40

Листенон 142

Литий 405

Лития карбонат 274 Лютик ядовитый, лечение отрав­лений 385

Мак, лечение отравлений см. *Морфин*

Марихуана см. *Конопля индий­ская*

Маточные рожки см. *Спорынья*

Медный купорос 136, 224, 227

Медузы 367

Медь 232, 405

Мекаптид 230

Мембранотоксины 27 ,

— классификация 28

— экзогенные 28

— эндогенные 28

Метанол 286

Метафос 293

Метгемоглобинообразователи 133

Метиленовый синий 146, 230, 232

Метилмеркаптофос 57

Метод (ы) детоксикации 182

—— естественные 186

—— искусственные 185

—— при печеночно-почечной не­достаточности 173

— «изо рта в нос» 141

— «изо рта в рот» 141

— исследования гемодинамики 88

— капнографии см. *Метод карбографии*

*—* карбографии 126

— карбометрии 126

— радионуклидный 88

— разведения индикатора 88

— холодового разведения 88

Миастения токсическая 72

Миндаль горький, лечение от­равлений См. *Кислота синиль­ная*

«Минутка» 345

Миофибрилляция 411

Молочай прутьевидный 376, 385, 405

Морилка спиртовая см. *Нигро­зин*

Морской дракон см. *Рыбы ядо­витые*

*—* кот см. *Рыбы ядовитые*

Морфин 226

— отравление, неотложная по­мощь 275

— противоядия 232

Муравьи 367

Мурены ядовитые 370

Мухомор 402, 412

Мышьяк 347, 405

— и его соединения 225, 397

Налоксон 142

Налорфин 142, 230, 232

Наперстянка 376

— лечение отравлений 387

Напотон см. *Элениум*

Натрия нитрит 232

— тиосульфат 232

Нафтизин 403

Нейролептики, особенности от­равления 265

Нефропатия токсическая 316, 337, 343, 350, 358

—— клиника 169

—— лечение 172, 178, 324

—— методы диагностики 168

—— патогенез 163

Нигрозин 134

Никотин, лечение отравлений 387

Нитразепам 273

Нитробензол 226

Новокаинамид 119

Ноксирон, особенности отрав­ления 264

Норадреналин 403

Обзидан 117

Ожог (и) дыхательных путей, лечение 325

— пищеварительного тракта, клиника 327

———— лечение 328

———— при отравлении соедине­ниями ртути и меди 349

———— химические 312

————— диетотерапия 325

————— лечение 321

Ожоговая болезнь, осложнения 318..

—— при отравлении кислотами минеральными 326

————— уксусной эссенцией 318

Окислители, отравления 329

Окись углерода 409

Окружающая среда, вредные факторы 55

Оксазепам 273

Оксигемометрия 64

Оксигенотерапия 145, 146

Оксимы см. *Холинэстеразы реактиваторы*

Окситоцин 117, 398

Олеандр обыкновенный, лечение отравлений см. *Сердечные гликозиды*

Омег водяной см. *Вех ядовитый*

— пятнистый см. *Болиголов пятнистый*

Омнопон 232

Ониризм 84

Операция замещения крови 200

———— осложнения 202

———— показания 227

————— абсолютные 203

Опия препараты, особенности отравления 264

Остановка сердца 122, 412

Отделения для больных с остры­ми отравлениями 246

Отек токсический легких 124, 131, 301

——— лечение 143, 144.

—— мозга 78

———— лечение 85

Отравления бытовые 61

— диагностика инструментальная 64

—— клиническая 61

—— лабораторная 65

—— общие принципы 61

—— посмертная 67

*—*— функциональная см.*Отравления, диагностика инструментальная*— ингаляционные 20

—— особенности токсикокинетические 31

— инъекционные 61

— классификация нозологиче­ская 61

— лекарственные 61

— криминальные 60

— острые, диагностика диффе­ренциальная по клиническим синдромам 396

—— лечение, общие принципы 68

—— летальность 6, 7

———— в стационарах 8

—— определение 18

—— причины 6, 7

—— распространенность 8

—— стадия соматогенная 18, 21

———— токсикогенная 18, 21

—— у детей 8

— перкутанные, особенности ток-сикокинетические 32

— пероральные особенности ток-сикокинетические 30

— под острые 61

— производственные 8, 60

— профессиональные см. *Отрав­ления производственные*

*—* случайные 7, 60

— суицидальные 8, 60

— хронические 61

—— барбитурами 263

—— соединениями тяжелых ме­таллов и мышьяка 355

— экзогенные 61

— эндогенные 61

Очищение желудочно-кишечно­го тракта 186

Папоротник мужской, лечение отравлений 388

Паслен черный 376

—— лечение отравлений 388

Пахикарпин 117, 227, 399, 411, 412

— отравление острое 399

Перекись водорода 329

Перитонеальный диализ 177

Пестициды хлорорганические 57

Печень, токсическое поражение 150

Пилокарпин 232, 402

Плазмаферез детоксикационный 203

Плазмодиализ 175

Плазмосорбция 175

План см. *Конопля индийская*

Пластификаторы 57

Пневмотахография 126

Поганка бледная 152

Полынь цитварная 413

—— лечение отравлений 389

Почки, поражение токсическое 150

Прозерин 142

Промывание желудка 186

Протамин-сульфат 232

Противоядия см. *Антидоты*

Профилактика отравлений 253

Психозы алкогольные лечение 85

— интоксикационные 73

—— лечение 84

Психоневрологические расстрой­ства 69

Пчелы 367

Радедорм см. *Нитразепам*

Рвотный орех см. *Чилибуха*

Реанимация, особенности в за­висимости от стадии отравле­ния 237

—— возрастные 238, 239

—— при острых отравлениях 233

Реография см. *Электроплетиз­мография импедансная*

Реокардиография 88

Репелленты 57

Респираторы 141

Рецепторы токсичности 21

Ртуть 232, 347, 413

Рыбы скумбриевые 370

— ядовитые 369, 413

Саламандры 371

Салицилаты 225, 404

Свинец 232, 405

Севин 57

Седуксен см. *Диазепам* Сенсибилизация 53

Сердечно-сосудистая недоста­точность острая 123

—— система, нарушения ритма и проводимости 105, 120

———— функции 87

—————— при отравлении ди­хлорэтаном 335

————————— окисью углеро­да 358

Сердечные гликозиды 116, 119, 381, 398, 412

Сероводород 360, 401

Сероуглерод 361

Сигуатера 370

Синдром болевой при отравле­нии уксусной кислотой, лече­ние 320

— «взаимного отягощения» 55

— «влажных легких» 131, 171

— гипертонический 115

— гипоксемический 133

— миоренальный 166, 358

— поражения сердечно-сосудис­той системы 87

— «прижизненной гибели моз­га» 80

— токсической энцефалопатии 74

Скорпион 371

Слюнотечение 412

Сморчки см. *Грибы ядовитые*

Собаки-рыбы 370

Соединения тяжелых металлов и мышьяка, отравления, диаг­ностика 351

—*————* клиника 348

—————— лечение 352, 354

——————— частота 347

Сорбция гастроинтестинальная 230

Софора толстоплодная, лечение отравлений см. *Пахикарпин*

Спектрофотометрия 65, 66

Спирография 64

Спирт древесный см. *Спирт ме­тиловый*

*—* метиловый 225, 232, 396, 409

—— отравление острое 286

— нашатырный 328

— этиловый 152, 408

Спорынья, лечение отравлений 389

Средства для наркоза ингаляци­онного 255

———— неингаляционного 255

— нейролептические 255

— противосудорожные 257

— психотропные 255, 267, 270

— седативные 256

— снотворные 255

— стимулирующие ЦНС 257

Стоматит при отравлении ртутью и свинцом 349

Стрихнин 142, 413, 414

— лечение отравлений 390

Строчки см. *Грибы ядовитые*

Стюарта — Гамильтона метод красочный 88

Судороги 413

Сужения пищевода и желудка рубцовые 314

—— рубцовые, лечение 321

Сулема 225

Сульфаниламиды 225

Суррогаты алкоголя 286

Сыворотка антидигоксиновая 231, 232

— противозмеиная 232

— противокаракуртовая 231, 232

Табак 376

Тазепам см. *Оксазепам*

Таллий 396, 406

Тарантул 372

Теория неионной диффузии 29

— рецепторов токсичности 22

— свободных радикалов 40

Термодилюция см. *Метод холодового разведения*

Термопсис ланцетный, лечение

отравлений 390

Тетацин 230

Тетрахлорметан см. *Углерод четыреххлористый*

Тетродотоксин 119

Тиофос 227

«Тип-Топ» 345

Токоферол 232

Токсикодинамика 19, 21

Токсикокинетика 19

Токсикология клиническая 9, 10

—— история становления 11

—— обратимость нарушенных функций 233

— лекарственная 10

— наркологическая 10

— профилактическая 9

— теоретическая 9

Токсикомания 54

Токсичность, понятие 22

— связь с особенностями орга­низма 51

— «ситуационная» 54

Тормозная жидкость 224

Транквилизаторы 256

— особенности отравления 264

Трахеостомия 140, 143

Тризм 414

Трилен см. *Трихлорэтилен*

Триортокрезилфосфат 225 Трисамин органический (ТНАМ) 148

Трихлорметан см. *Хлороформ* Трихлорметафос-3 57, 293

Трихлорэтилен 345

— лечение отравлений 346

Триходесма седая, лечение от­равлений 391

Тубазид 225 ТУМ 230

Угарный газ 134

Углекислый газ 361

Углерод четыреххлористый 225, 232

—— отравления, диагностика дифференциальная 344

————— клиника 342

———— лечение 345

———— особенности 344

———— частота.341

—— патогенез токсического действия 342

Углерода двуокись см. *Углекис­лый газ*

*—* окись 134, 232

—— отравления острые 356

————— диагностика 359

————— клиника 356

————— лечение 360

————— частота 356

Уксусная эссенция 225, 397

Укус змеи, неотложная помощь 374

Унитиол 230, 232

Фенобарбитал 232

— уровень в крови критический 240

————— необратимый 240

Фенолы 152

Ферменты протеолитические 340

Фибробронхоскопия 64

Физиогемотерапия см. *Кванто­вое воздействие на кровь*

Физостигмин 232

Фика закон 41

— метод 88

Форсированный диурез 190, 339, 352

Фосген 57

Фосфакол 232

Фосфамид 57

Фосфор 406

Фосфорорганические вещества 232, 400, 402, 403, 407, 410

—— отравления, диагностика дифференциальная 300

———— клиника 294

———— методы детоксикации 302

——— осложнения 300

———— пероральные 299

——— распространение 289

———— терапия симптоматиче­ская 306

————— специфическая 305

—— патогенез токсического дей­ствия 293

—— токсичность 292

Фреон 57

Фтивазид 225

Фунгициды 57

Химикаты бытовые 57

Хинидин 119

Хинин 118, 227, 276, 396, 399

Хлордиазепоксид см. *Элениум*

Хлорированные углеводороды, отравления 330

Хлороформ 152

— лечение отравлений 346

Хлорофос 57, 227, 293, 408

— уровень в крови критический 240

————— необратимый 240

Холинэстеразы реактиваторы 230

Хроматография газожидкостная 65, 66

— тонкослойная 65, 66

Центры специализированные по лечению отравлений 242—245

Цианиды 232

Цикута см. *Вех ядовитый*

Цитохром 232

Чемерица лобеля 118, 376

—— лечение отравлений 391

Чилибуха 376

Чина посевная 376

—— лечение отравлений 392

Чистотел 376

— лечение отравлений 392

Шок экзотоксический 91

—— гемодинамика 95, 97, 99

—— диагностика 105

—— лечение 110, 415

—— нарушения коагулирующих и реологических свойств кро­ви 100

———— метаболического балан­са 100

———— нейрогуморальной регу­ляции 104

—— ожоговый 315

———— летальность 315

—— особенности течения 94

—— при отравлении дихлорэта­ном 335

————— уксусной кислотой 323

—— прогноз 109

—— стадия 106

«Шоковое» (ая) легкое 100, 137

— печень 100

— почка 100

Щелочи 232, 328, 411

— отравления, клиника 329

—— патогенез 329

—— частота 328

ЭДТА соли 230, 232

Экскреция почечная 42

Электрическая стимуляция серд­ца 122

Электроплетизмография импедансная 64, 88, 126.

Элениум 273

Энтеродез 232

Энтеросорбция 220

Энцефалопатия печеночная 162

— токсическая 334, 349

Эссенция уксусная см. *Кислота уксусная*

Этанол 279

Этика медицинская 252

Этиленгликоль 232, 287, 413

Эуноктин см. *Нитразепам* Эфа песчаная 365 Эфедрин 276

Эфиры 277

Эхокардиография 88

Яд змеиный 232

— каракурта 232

Яды биологические растительные 57

— гемолитические 135

— действие кожно-резорбтивное 58

—— комбинированное 55

—— нервно-паралитическое 58

—— общетоксическое 58

—— психотическое 58

—— слезоточивое и раздража­ющее 58

—— удушающее 58

— желудочно-кишечные 59

— животные, отравления, лече­ние 364—372, 374

———— частота 362

—— токсикологические сведе­ния 361

— животных и насекомых 57

— классификация гигиеническая 58

—— патохимическая 20

—— по избирательной токсич­ности 59

—— токсикологическая 58

—— химическая 57

— кровяные 59, 401

— легочные 59

— механизм действия на фер­менты 20

— нервные 59

— печеночные 59

— почечные 59

— принципы распределения в организме 33

— промышленные 57

— пути биотрансформации 37

— растительные 375

—— отравления, клиника 393

———— лечение 394

—— токсикологические сведе­ния 375

— сердечные 59

— синтетические военной химии 57

— судорожные 401

— тиоловые 148

— токсичность 46 Ядовитые животные 362

— растения 376 Ядохимикаты 57