

Медицинская токсикология. Национальное руководство. –ГЭОТАР-медиа. -2014год

ГЛАВА 3

ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

Общие принципы диагностики острых отравлений

Диагностика отравлений направлена на установление химической этиологии заболеваний, развивающихся в результате воздействия чужеродных токсичных веществ на организм человека. Ее составными частями являются три основных вида диагностических мероприятий:

1) клиническая диагностика, основанная на данных анамнеза, результатах осмотра места происшествия и изучения клинической картины заболевания с применением инструментальных методов исследования для выделения специфических симптомов отравления; клиническая диагностика проводится врачом, оказывающим больному помощь на догоспитальном этапе или в стационаре;

2) лабораторная химико-токсикологическая диагностика, направленная на качественное (идентификация) и количественное определение токсикантов в биологических средах организма (кровь, моча, цереброспинальная жидкость и т.д.); ее проводят врачи лабораторной клинической диагностики;

3) патоморфологическая диагностика, целью которой является обнаружение специфических посмертных признаков отравления какими-либо токсичными веществами; она осуществляется судебно-медицинскими экспертами.

3.1. Клиническая и инструментальная диагностика

Клиническая диагностика острых отравлений направлена на выявление определенных симптомов, характерных для воздействия на организм данного вещества или целой группы близких по физико-химическим свойствам веществ по принципу их избирательной токсичности.

Например, при выраженных нарушениях психической активности (сознания): оглушении, коме, возбуждении и прочих проявлениях энцефалопатии – скорее всего можно заподозрить отравление психотропными препаратами (наркотические средства, барбитураты, нейролептики и т.д.).

Диагноз «отравление неизвестным ядом» не позволяет проводить целенаправленную терапию, поэтому в случае острого отравления при внимательном изучении клинической симптоматики, анамнеза или сведений с места происшествия необходимо ориентировочно установить вид токсичного вещества, вызвавшего отравление (алкоголь, снотворное средство, прижигающие жидкости и т.д.) для проведения последующего лабораторного или, в случае смерти больного, судебно-химического и патоморфологического исследования.

Для установления первичного клинического диагноза большое значение имеют данные анамнеза и сведения с места происшествия. Следует учитывать, что патология острых отравлений относится к категории несчастных случаев, имеющих определенное время и место действия. Уточнение этих параметров может оказаться решающим и для постановки диагноза, и для проведения лечебных мероприятий. Например, если с момента принятия внутрь снотворных средств (барбитураты) прошло более 3 ч, а пострадавший находится в полном сознании, то, учитывая токсико-кинетические особенности этих препаратов, можно гарантировать отсутствие симптомов отравления в ближайшем будущем и не проводить никаких лечебных мероприятий. Напротив, если в той же ситуации оценивать прием даже малого количества ФОИ, то, зная о наличии скрытого периода при данном отравлении, пострадавшего следует оставить под наблюдением не менее чем на 6–8 ч и назначить профилактическое лечение. Однако значение данных анамнеза не следует переоценивать, особенно у больных с суицидальными отравлениями, которые могут скрывать время и вид принятого токсичного вещества или просто не знать его точного наименования.

Для первичной диагностики острых отравлений, особенно у больных в коматозном состоянии, важен внимательный осмотр места происшествия, где всегда можно обнаружить те или иные вещественные доказательства: посуду из-под алкогольных напитков или их суррогатов, оригинальные упаковки домашних химикалий или лекарственных средств, посторонние запахи химических веществ, рвотные массы и т.д. Подозрительные лекарственные и другие химические препараты должны быть представлены как вещественные доказательства при госпитализации больного.

Таким образом, на месте происшествия необходимо установить причину отравления, выяснить по возможности вид токсичного вещества, его количество и путь поступления в организм, время отравления, концентрацию токсичного вещества в рас-

творе или дозировку лекарственных препаратов. Эти сведения медицинские работники «Скорой помощи» или другие лица, оказывающие медицинскую помощь на месте происшествия, должны сообщить врачу стационара при госпитализации больного с острым отравлением. Эти данные необходимо отразить в медицинской карте стационарного больного, которая служит официальным источником для следственных органов. Особое внимание осмотру места происшествия и сбору «вещественных доказательств» уделяется при смертельных отравлениях. Эти мероприятия обычно выполняют следователь и судебно-медицинский эксперт.

Инструментальная (функциональная) диагностика

Большую помощь в установлении клинического диагноза отравления оказывает инструментальная (функциональная) диагностика.

Метод электроэнцефалографии (ЭЭГ), а также компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяет установить характер изменений биоэлектрической активности мозга и его тканевых структур. Это в свою очередь дает возможность провести дифференциальную диагностику отравлений психо- и нейротропными токсичными веществами, черепно-мозговой травмы и нарушением мозгового кровообращения особенно при коматозном состоянии, а также определить тяжесть и прогноз интоксикации.

Методы электрокардиографии (ЭКГ), используется для оценки характера и степени токсического поражения сердца: нарушений ритма и проводимости, дистрофии миокарда. Регистрация ЭЭГ и ЭКГ проводится по стандартным методикам.

В последнее время для оценки степени тяжести и прогноза острых отравлений используется интегральный метод кардиоинтервалографии (математический анализ ритма сердца, МАРС) по основным параметрам: МО – мода RR интервалов ЭКГ, АМО – амплитуда моды распределения RR интервалов, ИН – индекс напряжения (Бавевский М.Р., 1979 г.).

Отравлениям средней тяжести у взрослых соответствуют следующие показатели МАРС: МО= 0,58–0,67 сек, АМО=28,3–34,0%, ИН=304–800 ус. ед.; тяжелым отравлениям: МО=0,54–0,64 сек, АМО=46,0–50,0%, ИН=9001700 ус. ед., что свидетельствует о выраженном преобладании парасимпатической активности нервной системы, расцениваемой как состояние декомпенсации. Для регистрации указанных показателей непосредственно у постели больного рекомендуется использование компьютерного

мониторного комплекса «ЭЛОН–001М2».

Измерение основных параметров системной гемодинамики – ударного и минутного объема крови, общего и удельного сопротивления сосудов и т.д. – обязательное условие успешной реанимации при серьезных нарушениях функции сердечно-сосудистой системы токсической этиологии. Предпочтение следует отдавать экспрессным и неинвазивным методам исследования гемодинамики; например, методу импедансной электроплетизмографии, основанному на измерении электрического сопротивления исследуемого объекта с последующим математическим или номографическим определением гемодинамических характеристик. Используются отечественные реоплетизмографы РПГ-202 и РПГ-203 и любые регистраторы. Метод технически прост, нетравматичен, годен для непрерывного контроля.

Инструментальная диагностика нарушений дыхания при острых отравлениях дает объективную характеристику степени и вида гипоксии, являющейся постоянным осложнением тяжелых отравлений, а также изменений кислотно-основного состояния крови (КОС). Для этого используются оксигемометрия и спирография с помощью специальных аппаратов различных марок, а также микрометод определения КОС. Кроме того, для экстренной диагностики и лечения химических ожогов верхних дыхательных путей, ателектазов и т.д. широко применяется фибробронхоскопия.

Большое значение имеет рентгенологическое исследование легких в качестве необходимого контроля при лечении пневмонии и гипергидратации организма.

Инструментальная диагностика токсического поражения органов брюшной полости (экстренная эндоскопия и рентгенография) проводится прежде всего для оценки степени и вида химического ожога пищевода и желудка. Наибольшую информацию при этих исследованиях получают в первые 2–3 дня с момента отравления и затем на 3–4-й неделе, когда проявляются первые признаки возможного рубцового процесса и деформации этих органов с нарушением прохождения пищи. Кроме того, с помощью рентгенографии можно определить наличие в организме соединений тяжелых металлов, в частности, ртути и пр.

Большое значение в последнее время приобретает экстренная диагностика токсического поражения печени и почек с помощью радиоизотопных методик, сущность которых заключается во внутривенном введении радиоиндикатора (бенгальский розовый, гиппуран, меченный ^{131}I) с последующим определением их пассажа в печени и

почках с помощью гамма-камеры. Радиоизотопная диагностика позволяет проводить исследование локальной гемодинамики, поглотительной и выделительной функций почек и печени как наиболее чувствительных органов к воздействию токсичных веществ. Оптимальными сроками проведения указанных исследований являются первые часы после отравления (токсикогенная фаза) и различные периоды соматогенной фазы (2–3-и, 7–15-е, 30–40-е сутки). Нормализация показателей функционального состояния печени и почек наступает значительно позднее, чем клинически определяемое выздоровление больных.

Значительную помощь в диагностике различных осложнений у токсикологических больных в соматогенной фазе отравлений оказывает ультразвуковое исследование (УЗИ) при подозрении на развитие абсцессов в легких, наличие жидкости в брюшной полости, панкреатита, перитонита и пр. В первые часы токсикогенной стадии пероральных отравлений таблетированными токсикантами с помощью УЗИ возможен контроль их нахождения в желудке до и после его промывания, а также контейнеров с наркотиками.

3.2. Химико-токсикологическая лабораторная диагностика

Принципы и особенности

Точно определить конкретное вещество, которое вызвало отравление, только по клинической картине удастся далеко не всегда, особенно при употреблении веществ из нескольких фармакологических групп или на фоне алкогольного опьянения. В таких случаях клиническая диагностика должна быть подтверждена и дополнена химико-токсикологической лабораторной диагностикой токсичных веществ.

Химико-токсикологическая диагностика представляет собой систему быстрой, надежной, высокочувствительной и воспроизводимой лабораторной идентификации токсичных веществ в наиболее доступных средах организма (кровь и моча).

Химико-токсикологическая диагностика при острых химических отравлениях в токсикологическом Центре не имеет аналогов, поскольку подобные исследования в лабораториях бюро судебно-медицинской экспертизы, наркологической службы преследуют другие цели и не носят экстренного характера. В то же время химико-токсикологическая диагностика не является экспертизой на наличие алкогольного или

лекарственного опьянения и одурманивания, что объясняется спецификой решаемых в обоих случаях задач.

Однако в случае нахождения пострадавших в тяжелом бессознательном состоянии, в соответствии с действующим законодательством, заключение о состоянии опьянения выносится на основании результатов химико-токсикологической диагностики.

Особенность, отличающая лабораторную диагностику отравлений в токсикологической клинике от судебно-медицинской, заключается, прежде всего, в **экстренности**, когда продолжительность проведения анализа не должна превышать 1–2 ч, поскольку это необходимо для оказания неотложной терапии.

Объем и вид материала для исследования **ограничен**. Как правило, используют кровь и мочу, реже исследуются содержимое желудка и промывные воды, фекалии, спинномозговая жидкость, слюна.

Направление, объем и глубина исследования основываются на клинической диагностике (однако могут быть ограничены техническими возможностями лаборатории)

Никогда не проводится поиск т.н. «неизвестного яда», как это принято при проведении судебно-медицинской экспертизы. Обычно, основываясь на результатах клинической диагностики, лечащий врач-токсиколог указывает наименование вещества или группы веществ, подлежащих исследованию. По этой же причине исследование биосред, направляемых из других стационаров в случае необходимости проведения химико-токсикологического обследования, осуществляется только после согласования с врачом-токсикологом, который, основываясь на имеющихся сведениях о пациенте, определяет необходимость проведения исследования в каждом конкретном случае и направление поиска токсичных веществ.

Большую роль для объективности и правильности проведения химико-токсикологического анализа играет выбор метода исследования и оценка полученного результата. Так, в ряде случаев лечащему врачу бывает достаточно качественного обнаружения, например, вещества из группы бензодиазепинов методом тонкослойной хроматографии, поскольку выбор способа лечения не зависит от названия лекарственного препарата данной группы. При сочетанных отравлениях несколькими ЛС или препаратами, имеющими особенности распределения, метаболизма и выведения

и требующими специальных методов детоксикационной терапии, необходима идентификация конкретных веществ и их активных и неактивных метаболитов. Например, в случае отравления трициклическими антидепрессантами желательно определить конкретное вещество, в частности, как наиболее токсичный в этой группе, amitриптилин и его активный метаболит – нортриптилин. Для оценки тяжести химической травмы необходимо определение концентрации яда в крови, поскольку от этого будет зависеть прогноз заболевания, выбор метода детоксикации. В дальнейшем мониторинг концентраций токсикантов в крови и моче позволяет оценивать эффективность и безопасность лечения. Естественно, об этом следует говорить только в случае, когда в лаборатории имеются технические возможности для проведения различных методик. Для осуществления такого подхода к выбору хода анализа важно, чтобы врач клинической лабораторной диагностики работал в контакте с лечащим врачом. Это помогает правильной оценке полученного результата и обеспечивает наиболее эффективное и безопасное лечение.

Результаты имеют клиническое значение и трактуются совместно с клинической картиной. В частности, при сопоставлении данных лабораторного исследования с имеющейся клинической картиной отравления могут быть следующие варианты:

- полное их соответствие, и тогда процесс лабораторной диагностики можно считать завершенным;
- клиническая картина дает основание предположить, что выявлена только часть токсичных веществ, вызвавших отравление, и, следовательно, исследование нужно продолжить;
- полученные результаты полностью расходятся с клинической картиной заболевания, что требует проведения не только повторных или дополнительных химикотоксикологических исследований, но и уточнения клинического диагноза путем проведения различных вспомогательных методов диагностики, уточнения анамнеза, приглашения различных специалистов–консультантов.

Идентификация токсичных веществ в организме пострадавшего в результате отравления является ведущим направлением диагностики заболевания химической этиологии. Помимо уточнения диагноза, в зависимости от полученного результата, часто решается вопрос о показаниях для госпитализации в Центр (отделение) отрав-

лений, выборе метода детоксикационной или антидотной терапии. Поскольку все эти вопросы врачу-токсикологу или анестезиологу-реаниматологу необходимо решать немедленно, токсикологические лабораторные исследования относят к категории экстренных и выполняют круглосуточно.

Химико-токсикологическая диагностика может проводиться не только с диагностической целью, но и для оценки эффективности проводимой детоксикационной терапии, определения фазы течения отравления (токсикогенной или соматогенной).

В системе оказания помощи при острых химических отравлениях, химико-токсикологическая диагностика присутствует на всех этапах лечения, начиная с момента обнаружения больного или пострадавшего.

На догоспитальном этапе, на месте обнаружения пострадавшего и по пути его доставки в лечебное учреждение, возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики химического отравления от других патологических состояний, таких как черепно-мозговая травма, диабетическая кома, эпилепсия и др. При этом целесообразно использовать различные иммунохимические тесты на этанол, лекарственные и наркотические вещества, алкометры для исследования выдыхаемого воздуха. Данные методы просты в использовании, доступны и относительно информативны. Они позволяют врачу сориентироваться в постановке предварительного диагноза, исключить или подтвердить свои предположения об отравлении той или иной группой токсичных веществ. Однако возможности такой предварительной диагностики методологически ограничены. Возможно получение ложно-положительных результатов при использовании иммунохроматографических тестов и алкометров из-за перекрестного реагирования с другими группами токсичных веществ.

Как и любой вид анализа, химико-токсикологическая диагностика при острых отравлениях включает в качестве основных этапов следующие операции:

- 1) отбор биологических объектов (кровь, моча, промывные воды желудка);
- 2) преаналитическая подготовка биологических объектов;
- 3) аналитическое определение;
- 4) интерпретация полученных результатов.

Все эти стадии анализа должны выполняться при строгом соблюдении всех правил и рекомендаций, относящихся к технике и методике химико-аналитического определения.

Объектами химико-токсикологического анализа при острых отравлениях обычно являются кровь, сыворотка или плазма, моча, содержимое желудка, реже слюна и спинномозговая жидкость. Кровь, сыворотку или плазму в количестве до 10 мл обычно отбирают при поступлении. В большинстве случаев обычный отбор мочи затруднен, поэтому проводят катетеризацию и отбирают мочу в количестве до 50 мл.

Аналитическое определение делится на два этапа: скрининг и подтверждающий анализ. Скрининг – это быстрое определение конкретных веществ (или группы веществ) в пробе. Если скрининг дает отрицательный результат, то дальнейшее исследование не проводится, а при положительном результате обязательно проведение подтверждающего анализа с количественным определением, позволяющим сделать окончательное заключение о причине отравления.

Лабораторная диагностика

Лабораторная токсикологическая диагностика отравлений имеет три основных направления:

1) специфические химико-токсикологические исследования (качественные и количественные) для экстренного обнаружения токсичных веществ в биологических средах организма;

2) специфические биохимические исследования с целью определения характерных для данной патологии изменений биохимического состава крови;

3) неспецифические биохимические исследования для диагностики степени тяжести токсического поражения функции печени, почек и других органов и систем.

Таким образом, окончательный диагноз отравления ставит врач–токсиколог на основании результатов химико-токсикологического анализа биосред пострадавших, в комплексе с данными их клинического обследования.

Методологию химико-токсикологического анализа см. компакт-диск, разд. 5.

Биохимические исследования

В этот комплекс обязательно входят еще два направления лабораторной диагностики – специфические и неспецифические биохимические исследования.

Специфическая биохимическая диагностика имеет прямое отношение к обоснованию диагноза отравления, так как по обнаруженным изменениям биохимического состава крови в ряде случаев можно определить вид токсичного вещества, вызвавшего эти изменения. Например, проявление характерной шоколадной окраски крови,

связанной с развитием метгемоглобинемии, свидетельствует об отравлении метгемоглобинообразующими «кровяными ядами» – анилином, нитритами и др. Резкое снижение активности холинэстераз крови бывает при отравлениях антихолинэстеразными препаратами – ФОИ.

Неспецифическая биохимическая диагностика имеет вспомогательное значение, поскольку помогает установить степень поражения функций паренхиматозных органов, но не вид вызвавшего его токсичного вещества. Например, определение в крови креатинина и его клиренса, мочевины, остаточного азота, основных электролитов указывает на тяжесть токсического поражения почек, которое может быть связано с влиянием многих веществ экзогенного и эндогенного происхождения.

Диагностическое значение биохимических исследований подробно обсуждается при описаниях основных патологических синдромов в клинике отравлений.

В качестве дополнительного критерия оценки тяжести острых отравлений используют показатель соотношения содержания в крови различных форм лейкоцитов – лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), который в норме равен 1,0 и увеличивается по мере нарастания тяжести химической травмы.

Особенности посмертной диагностики отравлений

Патоморфологическая диагностика отравлений имеет определенную особенность: помимо судебно-медицинского вскрытия трупов и соответствующего патогистологического исследования, обязателен судебно-химический анализ трупного материала для посмертной идентификации химического вещества, вызвавшего отравление.

В настоящее время судебно-медицинские эксперты часто пользуются данными прижизненной лабораторной химико-токсикологической диагностики, так как широкое применение новых методов искусственной детоксикации (гемодиализ, гемосорбция и др.) и реанимации приводят к тому, что непосредственной причиной смерти становятся не острые проявления интоксикации в токсикогенной фазе отравления, а различные осложнения в более позднем соматогенном периоде заболевания (иногда через 1–2 нед после отравления), когда самого токсичного вещества в организме уже нет. Соответственно этому под влиянием новых методов интенсивного лечения изменилась патоморфологическая картина острых отравлений, что свидетельствует о заметном патоморфозе судебно-медицинских данных на современном этапе развития

клинической токсикологии.

Конкретные патоморфологические данные, свойственные в настоящее время основным видам острых отравлений с учетом их неизбежного патоморфоза, приводятся при описании отдельных нозологических форм этой патологии.

Особенности диагностики хронических отравлений

Диагностика хронических отравлений имеет характерные особенности, связанные с отсутствием в раннем периоде заболевания ярких клинических признаков. Поэтому приходится рассчитывать на выявление более тонких нарушений гомеостатических компенсаторных механизмов организма, биохимических, функциональных и морфологических сдвигов, вызванных отравлением. Наибольшее внимание уделяется инструментальной и биохимической диагностике.

Методологию химико-токсикологической диагностики см. Компакт-диск, разд. 5

3.3. Клиническая токсиметрия при отравлениях

Одной из важнейших задач клинической токсикологии является изучение и систематизация накопленной обширной информации о характере специфических и неспецифических реакций организма человека на химическое воздействие с целью выявления общих и частных закономерностей в патогенезе токсического процесса, с помощью которых можно было бы обосновать наиболее оптимальный комплекс диагностических и лечебных мероприятий, а в теоретическом плане – разработать единую концепцию острой химической болезни. Основой такой систематизации острых отравлений может стать их токсиметрический и хронологический анализ. Дагаев В.Н. (2001).

В отличие от многих других заболеваний для химической болезни существует объективная количественная мера тяжести – концентрация ядов в биологических средах организма. Кроме того, в противовес соматической медицине (где началу патологического процесса предшествует период предболезни), при острых отравлениях момент химической травмы известен точно, и это позволяет изучить возникшую патологию во времени и в строгой патогенетической последовательности токсических эффектов. Все это определяет возможность углубленного количественного описания ос-

новых характеристик систем гомеостаза организма в процессе развития и лечения химической болезни методами математической статистики.

Поскольку токсикология изучает вредные воздействия химических веществ на все биологические ткани, необходимо системное понимание ответной реакции организма на химическую травму. Быстрое накопление новых сведений о ядах позволяет врачу понять и использовать на практике лишь малую толику приобретенных знаний. Эта масштабность проблемы заставляет разрабатывать стандартные принципы, применимые к целому ряду химических соединений.

Мировой опыт показывает, что наиболее перспективное решение этого круга проблем заключается в создании специализированных токсикологических банков данных, например, компьютерного банка данных клинических прецедентов острых химических отравлений в форме компьютерных истории болезни, состоящей из паспортной части, являющейся обязательной для первичного ввода, и диагностической части, которая может заполняться по мере накопления данных о больном и в любой последовательности. Визуально история болезни состоит из экранных форматных листов, которые можно листать на экране в любом направлении; для каждой отдельной графы истории болезни существует таблица-классификатор, по которой врач может выбрать необходимый признак или набор признаков. После записи истории болезни на магнитный носитель она может быть экспортирована в виде, необходимом для статистического анализа с использованием различных программ.

Например, для изучения зависимости «концентрация яда–эффект» по тесту риска смерти больных во всем диапазоне регистрируемых в клинике концентраций ядов в крови, а также по риску неблагоприятного исхода при патологических изменениях биохимических параметров их избирательного действия (т.е. при отравлениях фосфорорганическими пестицидами – по уровню снижения активности холинэстеразы; при отравлениях уксусной кислотой – по степени гемоглобинемии, а при воздействии угарного газа – по процентному содержанию в крови карбоксигемоглобина) может быть использован метод пробит-анализа. В статистическом плане этот метод позволяет получить типовую кривую доли или процента смертности для заданной концентрации яда в крови.

В типичном случае (рисунок 14) пробит-график зависимости «концентрация яда–эффект» имеет характерную S-образную форму. Нижняя пологая часть графика

соответствует тем концентрациям, при которых исходная величина химической травмы не превышает пределов физиологической защиты организма и исход отравления всегда благоприятен. Этот уровень можно обозначить как порог клиники острого отравления.

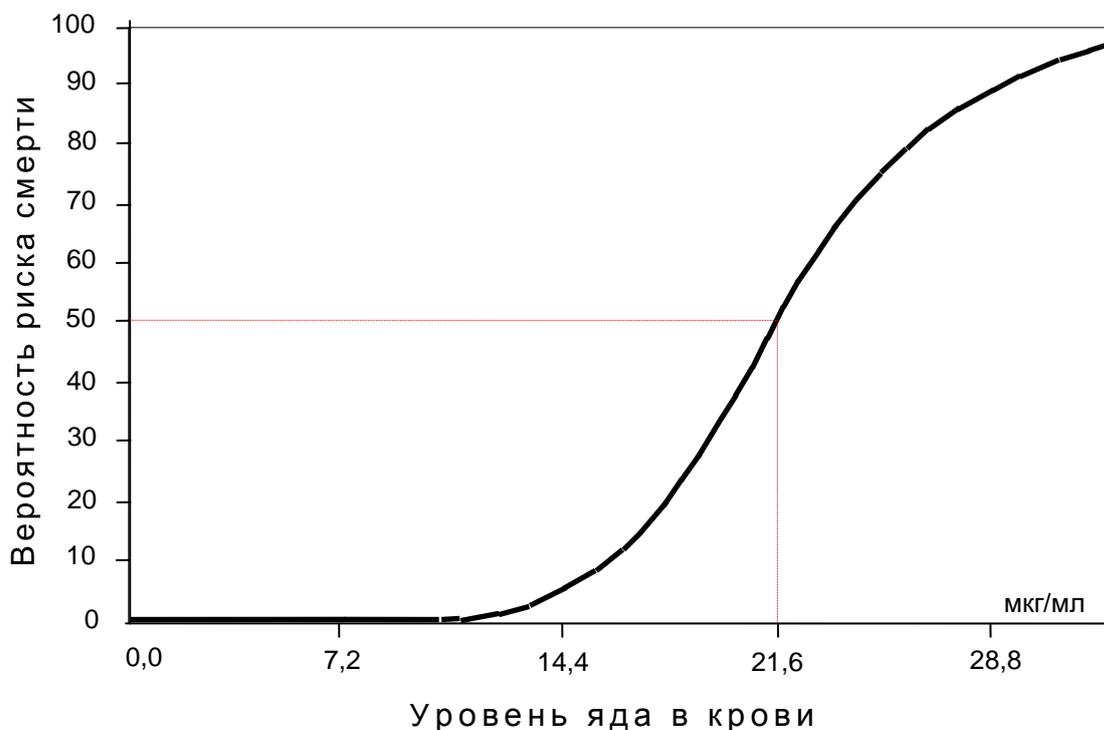


Рис. 14. Пробит-график риска смерти при отравлении этиминалом натрия

Следующий – восходящий участок графической кривой соответствует тем концентрациям, при которых исход отравления неопределенный, а риск смерти экспоненциально возрастает по мере увеличения содержания яда в крови. В пределах этих концентраций организм находится в критическом состоянии, а результат лечения во многом зависит от клинического опыта врача, объема и организации интенсивной терапии. При оценке организма в критическом состоянии целесообразно в качестве объективного статистического критерия использовать значение CL_{50} – среднесмертельного уровня яда в крови. В частности, при отравлении этиминал–натрием среднесмертельной концентрации соответствует его уровень в крови равный 22,6 мкг/мл.

Достигнув определенного предела и независимо от дальнейшего возрастания концентрации яда в крови, кривая пробит-графика вновь занимает горизонтальное положение. Этот ее отрезок соответствует CL_{100} –абсолютно смертельной концентра-

ции яда или несовместимому с жизнью (необратимому) уровню химической травмы. В данном случае он соответствует 60 мкг/мл. Сводные результаты такого исследования, проведенного при отравлении некоторыми токсикантами из числа случаев отравлений, госпитализированных в Московский центр острых отравлений, представлены в таблице 19.

Таблица 19.

Сводная таблица оценки общей токсичности основных видов промышленных, сельскохозяйственных, бытовых ядов и лекарственных препаратов

Наименование препарата	CL05	CL16	CL25	CL50	CL75	CL84	CL95
А. По уровню яда в крови							
Фенобарбитал, мкг/мл	24,10	43,75	58,67	108,91	20-2,15	-	-
Этаминал-натрий, мкг/мл	9,94	13,75	16,14	22,60	31,64	37,12	51,36
Карбофос, мкг/мл	0,016	0,041	0,065	0,170	0,447	0,706	1,789
Хлорофос, мкг/мл	0,425	0,841	1,175	2,382	4,829	6,752	13-,344
Фоксим, мкг/мл	0,006	0,159	0,777	-	-	-	-
Дихлорэтан, мкг/мл	1,22	2,69	3,96	8,97	20,30	29,90	65,69
Б. По основному биохимическому показателю избирательной токсичности							
Угарный газ: СОНВ, %	23,69	27,45	29,52	34,41	40,10	43,12	49,98
Уксусная кислота: уровень гемолиза, мг/мл	1,57	2,71	3,55	6,25	11,06	14,06	25,07
Карбофос: активность холинэстеразы, % от N	38,95	26,94	21,95	13,75	8,28	6,45	3,83
Хлорофос активность холинэстеразы, % от N	52,16	24,16	14,81	4,63	1,33	0,73	0,21

Полученные данные свидетельствуют, что даже в сходных по структурной формуле и патогенезу группах химических веществ среднесмертельные концентрации ядов в крови человека заметно различаются. Это позволяет отнести карбофос к более опасному для жизни человека химическому продукту, чем инсектицид хлорофос, а в группе анализируемых медикаментов барбитурового ряда – соответственно предоставить приоритет токсичности этаминалу натрия.

Отмечена высокая информативность уровня внутрисосудистого гемолиза и процентного содержания в крови карбоксигемоглобина для прогноза отравлений уксусной кислотой и оксидом углерода.

Наиболее существенное влияние на индивидуальный риск смертельного исхода оказывает возраст пострадавших, поскольку здесь основной причиной повышенного риска смерти является возрастное снижение адапционных возможностей организма. Это положение хорошо иллюстрируется приведенной на рисунке 15 диаграммой рассеяния признаков «уровень гемоллиза–возраст».

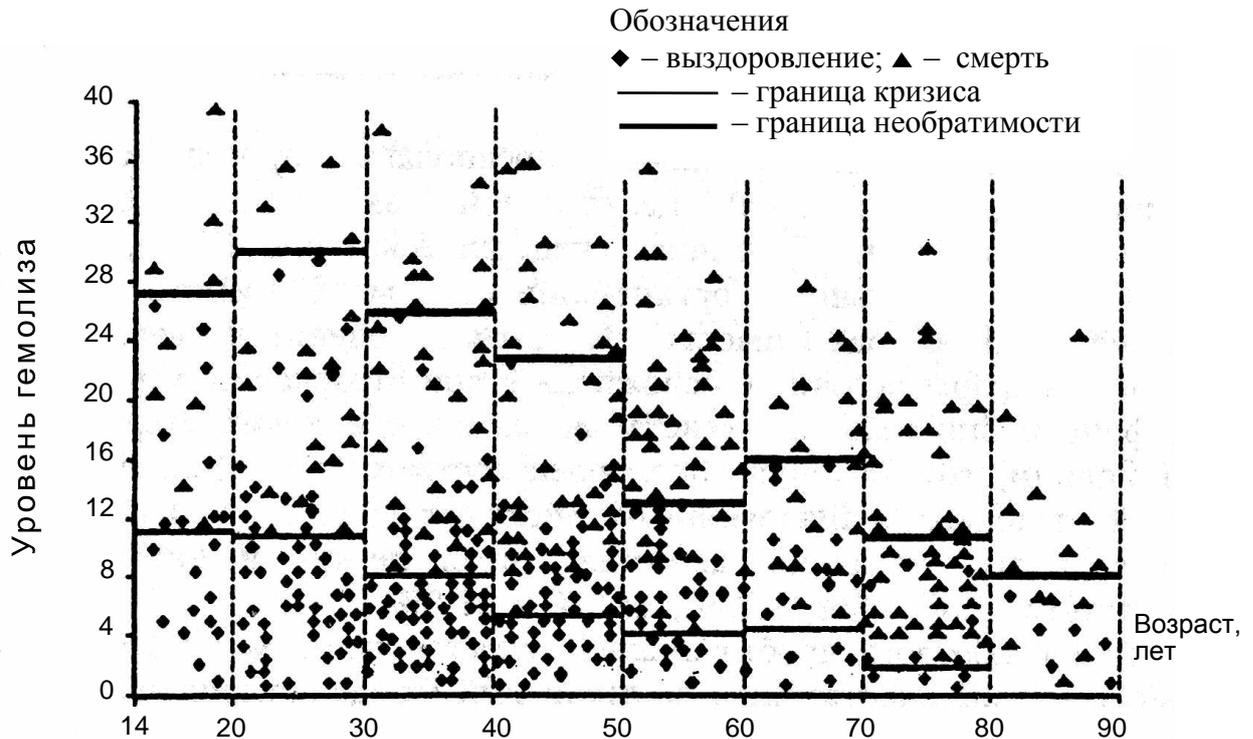


Рис. 15. Диаграмма рассеяния признаков «уровень гемоллиза – возраст»

Здесь основным критерием оценки адаптации является размер интервала между порогами критических и несовместимых с жизнью концентраций свободного гемоглобина в плазме крови, т.е. величина зоны критических концентраций. Установлено, что с возрастом пороги необратимых и критических концентраций свободного гемоглобина закономерно снижаются, однако интервал между ними остается стабильным вплоть до 50-летнего возраста, что, с одной стороны, свидетельствует о постепенном снижении общей устойчивости организма, а с другой – об еще сходных возможностях адаптации. После указанного возрастного предела размах данной зоны скачкообразно снижается вдвое (что по времени совпадает с падением репродуктивной функции организма), а в возрасте свыше 85 лет адапционные возможности фактически исчер-

паны, ибо любая химическая травма фактически является критической или необратимой.

Представленный выше анализ предполагает проведение лишь оценки общей токсичности, т.е. ответной реакции целостного организма. В то же время первичное специфическое поражение, локализованное в отдельном «органе-мишени», может иметь и иную количественную зависимость. Например, при оценке вероятности основных форм легочных осложнений при отравлении карбофосом на фоне избирательного угнетения активности холинэстеразы, было установлено, что 50% риску бронхоэре соответствует падение АХЭ до 31,5% от нормы, а аналогичному риску ригидности грудных мышц, центрального паралича дыхания, отека легких и пневмонии – соответственно 17,7%, 9,73%, 14,9% и 21,5%.

С помощью подобных нормативных графиков врач-реаниматолог может получить объективную оценку тяжести состояния пострадавшего, своевременно диагностировать критическое состояние его организма, установить прогноз исхода в самом начале химической травмы и, в соответствии с ожидаемым риском смерти, обеспечить приоритетное обслуживание наиболее тяжелого контингента больных при массовых поступлениях пострадавших и химических катастрофах.

Определение структуры токсикогенных и соматогенных эффектов ядов

При изучении острых отравлений перед исследователем закономерно возникает вопрос: что в сложном клиническом симптомокомплексе химической болезни является непосредственным отображением повреждающего действия яда на организм, а что – ответной реакцией организма на это повреждение? Для этого необходимо определить клиническую структуру специфических и неспецифических реакций и установить их наиболее важное звено.

Если обратиться к общепринятому определению, то под специфическим действием (*Selective Specific Action*) подразумевается способность ядов избирательно и специфически именно для данной группы веществ оказывать повреждающее действие на отдельные виды клеток, ткани или органы, играя лишь роль пускового механизма его общей токсичности. В таком контексте принято понимать избирательное торможение холинэстеразы и нарушение процессов синаптической передачи нервных импульсов при отравлениях фосфорорганическими пестицидами. Однако в организме

человека клетки, ткани и органы тесно взаимосвязаны выполнением определенных функций. Поэтому даже при строгой избирательности в действии токсичного вещества окружающие «клетку-мишень» морфологически здоровые ткани испытывают такие функциональные нагрузки, которые могут значительно превысить предел их физиологической толерантности.

Это обязательно необходимо учитывать с практической точки зрения, т.е. для проведения обоснованного патогенетического лечения.

Под токсикогенными действия ядов и связанных с ними критических состояний подразумеваются те из них, которые возникают в период циркуляции яда в организме, и выраженность которых находится в прямой количественной зависимости от его концентрации в плазме крови. В свою очередь, под соматогенными (неспецифическими) критическими эффектами подразумеваются синдромы, которые также влияют на исход отравления, но с уровнем яда в крови непосредственно не связаны, а обусловлены, главным образом, характером общей ответной реакции организма и, прежде всего, количественной связью с полом, возрастом больных, их генетическими или фенотипическими свойствами.

Поскольку все системы организма находятся в тесной взаимосвязи, оценить роль каждой из них в отдельности в системности ответа организма на химическую травму очень сложно. С такой задачей может помочь справиться **факторный анализ**, основанный на анализе роли каждого признака в обобщенной реакции всех элементов системы и их взаимосвязанности (корреляции). Последовательность процедур этого анализа устроена таким образом, что номер фактора соответствует рангу его значимости в исследуемом процессе.

В качестве примера приведена факторная структура клинической картины острых отравлений карбофосом при критическом уровне химической травмы (таблица 20).

Согласно высказанным выше положениям, наиболее существенные черты данного отравления представляет 1 фактор. Состав элементов этого фактора отражает как этиологию и основной специфический эффект отравления (наличие карбофоса в крови, снижение активности холинэстеразы), так и его основные клинические проявления (угнетение сознания, снижение систолического артериального давления, паралич дыхания) и, в то же время, свидетельствует об их ведущей роли в исходе болезни. Таким образом, структура рассмотренного фактора демонстрирует, что в зоне критиче-

ских концентраций яда ответ организма не ограничивается лишь эффектом избирательной токсичности или повреждением какой-либо одной физиологической системы, а носит интегральный, системный характер. В данной интегральной реакции ведущим элементом является паралич дыхания (о чем свидетельствует величина его факторной нагрузки – 0,78).

Некоторые яды вызывают развитие не одного, а целого ряда совершенно самостоятельных специфических токсикогенных эффектов. Примером такого соединения является, в частности, дихлорэтан (таблица 21). Факторизация признаков расчленила сложный симптомокомплекс данного отравления на семь различных групп. В их числе три фактора (I, III и VII) количественно связаны с уровнем дихлорэтана в крови и поэтому могут трактоваться как его токсикогенные эффекты.

Поскольку в первом факторе наибольшую факторную нагрузку имеют степень угнетения функции ЦНС (0,73) и паралич дыхания (0,73), то его можно обозначить как наркотический эффект дихлорэтана, а III фактор, где максимум нагрузки принадлежит уровням диастолического (0,86) и систолического (0,83) артериального давления, как отражение токсического повреждения сосудистой системы.

С учетом факторных нагрузок признаков, объединенных в VII факторе (печеночная колика, рвота, желтушность кожи), его можно трактовать как специфический гепатотоксический эффект дихлорэтана. На основе представленных данных можно также утверждать, что наибольшая роль в исходе этого отравления принадлежит токсической коме, а следующее место по значимости в патологическом процессе занимает поражение сосудистой системы. Напротив, гепатотоксический эффект дихлорэтана с исходом не связан и, следовательно, этот вид токсических нарушений критической фазы, как правило, не достигает.

Таким образом, в критическом состоянии ответная реакция организма не ограничивается только эффектами избирательной токсичности, а включает в патологический процесс и основные жизненно важные системы организма.

Оценка сравнительной резистентности тканей, органов и систем к токсическому действию ядов.

Химические вещества действуют на клетки (ткани, органы) лишь в том случае, если их концентрация превышает пороговую. В физиологии порог обозначает мини-

мальное воздействие, в результате которого можно обнаружить реакцию живого организма на данный вид раздражителя.

Таблица 20

Факторная структура клинической картины отравления карбофосом в критическом состоянии организма

Наименование признаков	Факторные нагрузки признаков							
	I фактор	II фактор	III фактор	IV фактор	V фактор	VI фактор	VII фактор	VIII фактор
Исход отравления	0,74 [2]							
Возраст	0,38 [8]	0,43 [4]			-0,27 [4]	-0,43 [2]		
Метод детоксикации							-0,68 [1]	
Стадия отравления	0,72 [3]							
Уровень яда в крови	0,58 [5]							
День болезни	-0,27 [10]	-0,68 [1]						
Вечерняя температура		0,47 [3]			0,53 [3]			
АД сист.	-0,28 [4]		0,83 [2]					
АД диаст.			0,85 [1]					
Пол							0,51 [2]	
Активность холинэстеразы	-0,46 [7]					-0,38 [3]		
ИВЛ	0,78 [1]							
Уровень сознания	0,64 [4]	0,39 [5]						
Момент смерти	0,62 [5]		-0,39 [3]					
Пневмония					0,65 [1]			
Миофибрилляции		-0,62 [2]				0,34 [4]		
Трахеобронхит					0,64 [2]			
Этанол в крови				0,36 [4]			-0,31 [4]	
Ширина зрачков				-0,45 [3]		0,47 [1]		
Рвота								
Бронхорея				0,68 [2]				
Брадикардия								-0,91 [1]
Ригидность грудных мышц				0,74 [1]				
Число дыханий	-0,27 [11]			0,29 [5]			0,39 [3]	

Примечание: цифры в скобках отмечают сравнительную значимость факторных нагрузок (нагрузки менее 0,25 опущены)

Таблица 21

Факторная структура клинической картины отравления дихлорэтаном в критическом состоянии организма

Наименование признаков	Факторные нагрузки признаков						
	I фактор	II фактор	III фактор	IV фактор	V фактор	VI фактор	VII фактор
Исход отравления	0,80 [1]		-0,45 [3]				
Возраст	0,62 [5]						
Искусственная детоксикация			0,29 [6]	-0,48 [3]			-0,29 [6]
Уровень яда в крови	0,72 [3]		0,26 [5]				0,44 [3]
День болезни	-0,55 [6]						
Пульс	0,39 [7]	-0,57 [2]					0,28 [7]
АД сист.	-0,28 [8]		0,83 [2]				
АД диаст.			0,86 [1]				
Пол		-0,78 [1]					
ИВЛ	0,73 [2]					-0,35 [2]	
Уровень сознания	0,73 [2]	-0,26 [4]			-0,81 [1]		
Печеночная колика							0,61 [2]
Желтуха кожи				0,68 [1]			0,35 [5]
Диаметр зрачков				0,67 [2]	-0,41 [3]		
Рвота				0,28 [4]	0,58 [2]		0,37 [4]
Доза яда						0,25 [4]	0,71 [1]
Число дыханий						0,85 [1]	
Время смерти	0,66 [4]	-0,36 [3]	0,38 [4]		0,36 [24]	0,28 [3]	

Примечание: цифры в скобках отмечают сравнительную значимость факторных нагрузок (нагрузки менее 0,25 опущены)

В свою очередь, практическую медицину интересует токсикометрическая оценка степени выраженности токсических эффектов в отдельных системах организма (например, величина концентрационных порогов при различных уровнях угнетения ЦНС: оглушенность, сопор, кома). Чтобы исключить влияние индивидуальной чувствительности, мы в качестве критерия оценки использовали количественный показатель 50% порога, т.е. величину, характеризующуюся появлением искомого токсического эффекта в половине наблюдений.

Сравнительная оценка чувствительности организма человека к воздействию ядов показала, что резистентность различных органов и систем к их токсическим концентрациям неоднозначна. Эта неоднозначность выявляется не только на уровне всего организма, но и на уровне одной системы (органа), что обусловлено их сложной и неоднородной клеточной структурой.

В частности, избирательное действие СО в наибольшей степени проявляется в его реакции взаимодействия с гемоглобином крови, следствием чего развивается тяжелая гемическая гипоксия. Особо высокой ранимостью и чувствительностью к кислородному голоданию и карбоксигемоглобинемии отличается центральная нервная система. При этом, токсическое действие СО отражается на всех без исключения функциях ЦНС.

В начальных стадиях отравления преобладают психосенсорные нарушения, а при карбоксигемоглобинемии $38,00 \pm 1,81\%$ СОНВ у больных развивается сопор.

Стволово-мозжечковые нарушения характеризуются миозом ($37,33 \pm 5,36\%$ СОНВ), плавающими движениями глазных яблок ($45,07 \pm 1,11\%$ СОНВ) и анизокорией ($45,34 \pm 1,17\%$ СОНВ). Уже на ранней стадии выявляется нарушение координации движений – атаксия ($29,71 \pm 1,52\%$ СОНВ), а при крайне тяжелых формах интоксикации – тонические судороги ($68,22 \pm 1,74\%$ СОНВ).

Пирамидные расстройства проявляются в мышечном гипертонусе ($47,3 \pm 7,3\%$ СОНВ), повышении и расширении зон сухожильных рефлексов и появлении симптомов Бабинского и Оппенгейма.

У пострадавших, перенесших тяжелую интоксикацию на фоне карбоксигемоглобинемии, свыше 50% по выходе из комы выявляются грубые нейропсихические нарушения, выражающиеся симптоматикой, характерной для психоорганического поражения.

ния: ретроградной амнезией ($56,50 \pm 11,50\%$ СОНВ), дезориентацией в месте и времени, манией преследования и галлюцинациями.

В морфологическом плане токсическое действие окиси углерода на ЦНС проявлялось в выраженной и распространенной дистрофии невронитов ($59,56 \pm 4,17\%$ СОНВ). Значительную роль в формировании нарушений функции нервной системы играли и сосудистые расстройства. У умерших на месте происшествия (в атмосфере высокого содержания СО) отмечались резкое полнокровие и отек мягких мозговых оболочек ($57,9 \pm 2,9\%$ СОНВ) и мозговой ткани ($59,69 \pm 2,59\%$ СОНВ).

Если систематизировать клинко-морфологические эффекты отравлений СО по уровню их концентрационных порогов, то это позволит установить типовой синдромокомплекс ответной реакции организма для каждой клинической стадии интоксикации. Так, для легких форм отравлений характерно: еще ясное сознание, но наличие слабости и вялость (содержание СОНВ в крови соответственно равно $27,2 \pm 2,2\%$ и $26,4 \pm 1,7\%$); вегетативные нарушения в форме: головной боли ($27,8 \pm 1,72\%$), головокружений ($27,77 \pm 1,72\%$), озноба ($25,21 \pm 0,95\%$) и шума в ушах ($11,6 \pm 0,09\%$ СОНВ). В свою очередь, при отравлениях средней тяжести наблюдались: оглушенность, сонливость или сопор (концентрационные пороги которых составляли $32,0 \pm 1,35$, $32,0 \pm 0,00$, $38,2 \pm 1,81\%$ СОНВ). Нарастали вегето-сенсорные нарушения и пострадавшие предъявляли жалобы на слезотечение ($33,3 \pm 0,87\%$), светобоязнь ($33,3 \pm 0,87\%$) и снижение остроты зрения ($33,54 \pm 0,26\%$ СОНВ). Объективно выявлялись гиперемия лица ($34,33 \pm 2,43\%$), мышечная дрожь ($35,00 \pm 6,98\%$), тремор конечностей ($29,7 \pm 4,37\%$), атаксия ($29,71 \pm 1,52\%$) и адинамия ($30,60 \pm 2,16\%$); возникала рвота ($31,47 \pm 2,15\%$ СОНВ).

Тяжелая форма отравлений характеризовалась клиническим развитием комы. Она возникала при уровнях карбоксигемоглобина, превышающих 40%, и при ее длительности свыше $3,23 \pm 0,70$ ч уже представляла непосредственную угрозу для жизни пострадавших. Отличительной чертой тяжелой токсической комы являлась гипорефлексия ($47,16 \pm 2,23\%$ СОНВ) и гипертермия ($51,07 \pm 3,48\%$ СОНВ). Характерными осложнениями этой стадии являлись: нарастающий отек мозга ($53,5 \pm 5,9\%$ СОНВ) и резкий, плохо купируемый отек легких ($55,9 \pm 4,2\%$ СОНВ). Кома часто сопровождалась выраженными трофическими расстройствами кожных покровов ($46,20 \pm 1,51\%$ СОНВ).

Необратимое течение интоксикации имело место при карбоксигемоглобинемии свыше 60%. Смерть, как правило, наступала на месте происшествия в результате гемической гипоксии и аноксемии мозга. Морфологическим эквивалентом необратимости и ранней смерти являлись: красные трупные пятна (64,8% СОНВ), алая кровь в сосудах ($64,9 \pm 1,8\%$ СОНВ) и красное прокрашивание внутренних органов ($64,7 \pm 1,4\%$ СОНВ). Таким образом, между тяжестью интоксикации и содержанием карбоксигемоглобина в крови существует достаточно определенная взаимосвязь.

Превалирование нейротоксических эффектов характерно и для отравлений барбитуратами. Известно, что основной эффект токсических доз барбитуратов заключается в наркотическом угнетении функции ЦНС и, как показали результаты нашего исследования, на начальном этапе токсикогенной фазы отравления глубина торможения корковых процессов в основном соответствует исходному уровню яда в крови. Так, если при содержании фенобарбитала, равном $25,45 \pm 3,80$ мкг/мл регистрируется состояние оглушенности, то при возрастании его концентрации в крови до $39,33 \pm 6,03$ и $76,50 \pm 14,67$ мкг/мл – кома становится глубокой.

Еще выше концентрационные пороги торможения стволовых образований мозга: дыхательного и сосудодвигательного центров. Так, паралич дыхания регистрировался при уровне фенобарбитала в крови равном $92,4 \pm 12,4$ мкг/мл, а декомпенсированному шоку сопутствовала его концентрация $63,3 \pm 11,1$ мкг/мл.

В заключение можно констатировать, что резистентность различных органов к действию одного и того же яда неоднозначна и поэтому в практическом отношении врачу-реаниматологу крайне важно уже в момент поступления больного в стационар установить на основании исходной концентрации токсиканта в крови ожидаемый синдромокомплекс ответной реакции организма, что позволит объективно обосновать необходимый объем лечебных мероприятий.

Построение структурного портрета острой химической болезни

Не вызывает сомнений, что осуществить детальный анализ патогенеза десятков тысяч химических болезней традиционными клиническими методами фактически не реально. Нужны принципиально новые методические подходы, которые бы предоставили возможность оперативного выявления самых важных характеристик острых отравлений: структуры взаимосвязей токсических эффектов яда и направления его «главного удара» на гомеостаз. Этой задаче в наибольшей степени соответствуют ме-

тоды многомерного статистического анализа данных и, в частности, метод кластерного анализа.

Кластерный анализ выполняется с помощью пакета статистических программ **ВМДР**. В качестве меры подобия (уровня близости признаков) использовался коэффициент корреляции.

Процедура кластеризации совершается ступенчато. Это означает, что два наиболее взаимосвязанных признака объединяются и затем рассматриваются как один кластер. Далее аналогичная процедура повторяется на следующем, более низком уровне близости и может либо закончиться на определенном шаге, либо завершится объединением всех признаков в единый кластер. На рисунках 16 и 17 представлены полученные методом кластер-анализа дендрограммы взаимосвязей клинических и лабораторных признаков отравлений дихлорэтаном и фенobarбиталом.

Дендрограмма есть способ топологического представления информации и в данном случае представляет собой обобщенный граф структуры функциональных связей в критическом состоянии организма. На рисунках точки (вершины графа) обозначают клинические или лабораторные признаки. Все точки соединены отрезками прямых линий (ребер графа), которые характеризуют направление и удаленность связей между исследуемыми параметрами.

Здесь также следует иметь в виду, что процесс кластеризации начинается с того признака, который в их перечне представлен первым. В этом отношении исследователь должен его рассматривать как основной критерий осуществляемой классификации. Цель кластерного анализа в данном случае – определение значимости признаков в исходе отравления. На дендрограммах «исход» (как признак-классификатор) занимает крайнюю левую позицию, а последовательность расположенных справа соподчиненных признаков автоматически ранжирована в соответствии с их уровнем близости к первому.

Представленные дендрограммы демонстрируют сложность, но в то же время определенную иерархическую упорядоченность функциональных связей организма. В их структуре просматривается два уровня гомеостатической регуляции: внутрисистемный (т.е. между элементами одной физиологической системы) и межсистемный (например, между системами дыхания, гемодинамики и пр.).

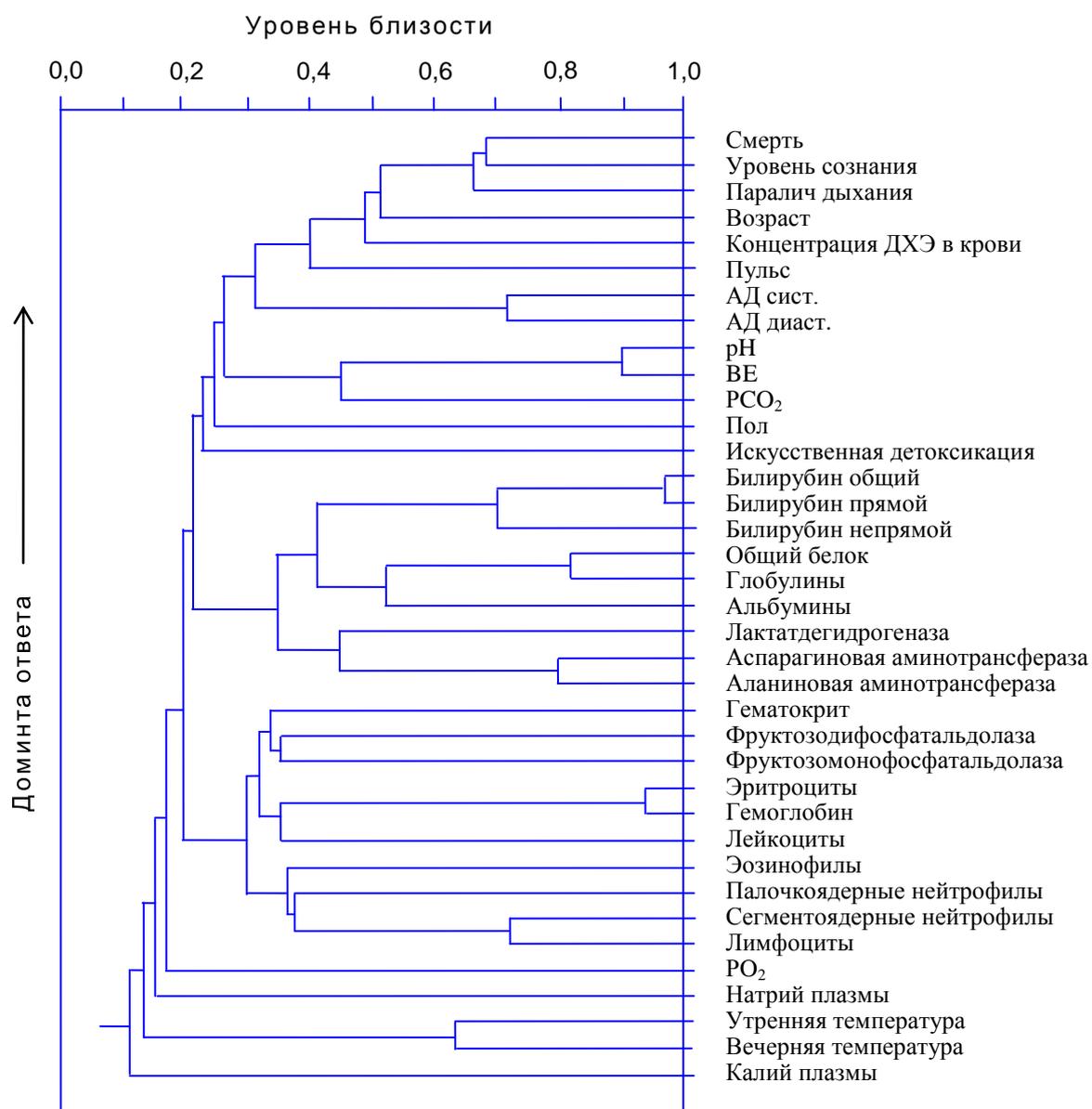


Рис. 16. Структурный портрет ответной реакции организма при отравлении дихлорэтаном

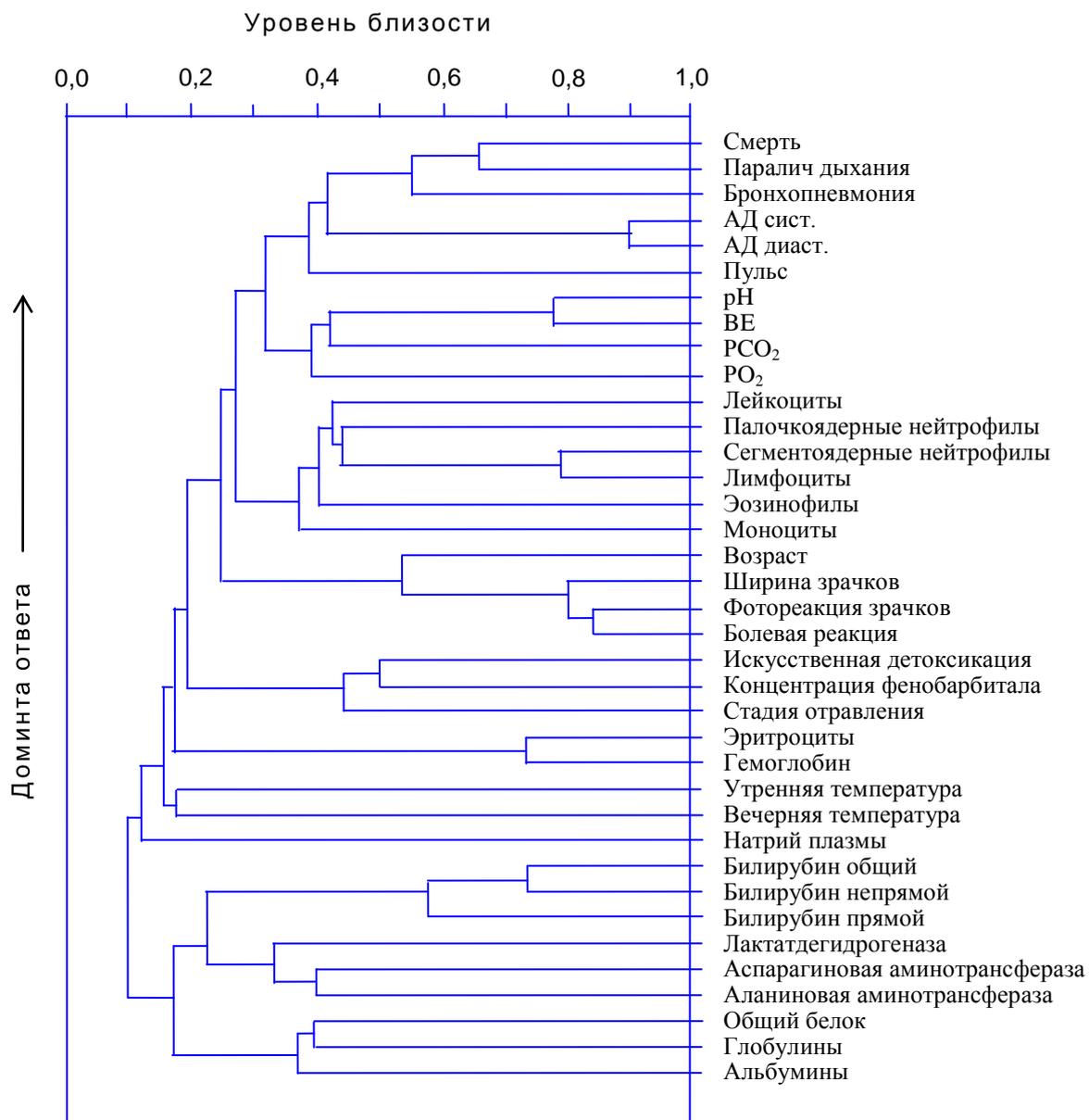


Рис. 17. Структурный портрет ответной реакции организма при отравлении фенобарбиталом

Обращает на себя внимание, что на первом уровне регуляции элементы гомеостаза взаимодействуют на значительно более тесном уровне близости, чем на втором - межсистемном. В частности, выявляется сильная взаимосвязь между величиной систолического и диастолического артериального давления, утренней и вечерней температурой, общим числом эритроцитов и содержанием гемоглобина и пр.

Более того, на дендрограммах внутрисистемные связи определенным образом ориентированы в пространстве. В частности, на примере системы КЩС при отравлении дихлорэтаном видно, что рН более всего зависит от значения ВЕ и лишь на уровне близости 0,44 показатель PCO_2 также влияет на общую кислотность. Неоднозначность этой зависимости объясняется тем, что бикарбонатный буфер является наиболее быстродействующим, в то же время легкие (как относительно инертная система) изменяют уровень PCO_2 с определенным запозданием. Характерно, что независимо от вида токсичного вещества величина и пространственная ориентация внутрисистемных связей почти не изменяется. Это свидетельствует о том, что при кризисе гомеостаза регуляция на данном уровне существенно не страдает.

Помимо вертикальных иерархических связей (отражающих подчиненность элементов гомеостаза внутри одной системы), выявляется и горизонтальная иерархия, демонстрирующая либо соподчиненность, либо соучастие в токсическом процессе подсистем одного и того же уровня. Обычно в горизонтальной проекции та или иная подсистема граничит лишь с теми элементами гомеостаза, которые находятся с ней в определенной функциональной связи. Например, как следует из дендрограммы отравлений дихлорэтаном, показатели печеночной функции (отдельно фракции билирубина и белков, основные эндоплазматические ферменты: ЛДГ, АСТ и АЛТ) расположены в одной топологической зоне. Выступая первоначально в качестве самостоятельных элементов гомеостаза, они далее объединяются в графы, соответствующие их принадлежности к определенному виду обмена, а на уровне близости 0,36 сливаются воедино, отражая присущую им общность в гепатотоксическом эффекте яда.

Иерархия ответной реакции организма строится на принципе доминанты. Однако, несложно заметить, что в состоянии кризиса целевая направленность этой реакции изменена. Здесь доминирует уже не сам яд и не эффект его избирательной токсичности (снижение активности холинэстеразы или внутрисосудистый гемолиз), а та система, которая повреждена токсическим процессом в наибольшей степени. Иначе

говоря, в критическом состоянии больного деятельность организма направлена не на противодействие яду, а прежде всего на сохранение своей жизнеспособности. При этом структура ответа систем организма может значительно варьировать с учетом того, какая из них на данный момент времени в плане выживаемости играет решающую роль.

Например, при отравлении фенобарбиталом развитие процесса идет по следующей цепочке: паралич дыхания —> пневмония —> острая сердечно-сосудистая недостаточность. На дендрограмме эти три лидирующих в картине заболевания синдрома переплетены значительным количеством вертикальных и горизонтальных связей (отражающих их соподчиненность, соучастие и взаимоследование), и, в то же время, объединены в единый граф. Само собой разумеется, что положительный эффект в лечении данного отравления может быть достигнут при одновременном и комплексном лечебном воздействии на все составляющие этого сложного патологического процесса.

Напротив, на правом фланге каждой дендрограммы представлены те признаки, участие которых в патогенезе и их влияние на исход отравления незначительны. При отравлении фенобарбиталом – это показатели печеночной функции (содержание белков и фракций билирубина, активность эндоплазматических ферментов). Поэтому контроль указанных показателей в критической фазе данного отравления необязателен.

При острых отравлениях, с их многообразием токсических эффектов построение структурных портретов патологического процесса является весьма целесообразным, поскольку от правильного толкования структурных нарушений гомеостаза зависит не только само познание патогенеза, но и выбор верного пути в лечении химической болезни.

Динамическая оценка острой химической болезни

Определение основных параметров токсикокинетики

Токсикокинетику можно определить как кинетику прохождения чужеродных соединений через все биосреды организма. Токсикокинетика дает количественную информацию о процессе адсорбции, распределения, биотрансформации и выведения токсичных веществ как функции времени.

Химические вещества выводятся из организма в основном с мочой, желчью и калом, в меньшей степени – с выдыханием воздуха, потом и продуктами секреции желудочно-кишечного тракта.

При этом имеются существенные различия в прохождении ядов через систему. В основе этих различий заложено влияние слишком большого числа факторов: степени ионизируемости, водо- или жирорастворимости молекул ядов, их связи с белками плазмы, соотношений в долях выведения с мочой, выдыхаемым воздухом, желчью и т.д. Но, главное, – не уточнен состав и неизвестен количественный уровень их метаболитов. Поэтому токсикокинетика ядов в организме человека все еще остается в ряду актуальных, но мало решенных проблем. Ее достаточно глубокое решение возможно лишь на междисциплинарной основе, с широким привлечением экспериментаторов-токсикологов, биохимиков, провизоров и пр. В то же время, оценка кинетики активных веществ в кровеносном русле по константе скорости их выведения, периоду полупребывания и длительности токсикогенной фазы уже сегодня имеет важное значение для повседневной клинической практики. Эти данные, наряду с нормативными графиками токсикокинетики, можно использовать для обоснования общей продолжительности специфических и детоксикационных мероприятий, а также для контроля их эффективности в различные сроки токсикогенной фазы отравлений.

По современным воззрениям патогенез острых отравлений и кинетику ядов следует рассматривать в двух аспектах: что делает яд с организмом и что организм делает с ядом. Здесь, прежде всего необходимо оценить возможные расстройства элиминации яда на фоне таких тяжелых критических состояний организма, как токсическая кома и шок.

Результаты исследований показали, что токсическая кома существенно замедляет темп кинетики представленных ядов. Это находит отражение в увеличении в 1,41-2,47 раз периодов их полупребывания в кровеносном русле и повышении максимальной продолжительности токсикогенной фазы отравления. По-видимому, основной причиной этих нарушений является прогрессирующее по мере углубления комы угнетение перистальтики кишечника, следствием чего, как известно, является замедление всасывания и депонирования яда в ЖКТ, с последующим пролонгированным его притоком в кровь. При отравлениях фосфорорганическими инсектицидами этот эффект усугуб-

ляется за счет массивной атропинизации больного и блокирования синаптической передачи на гладкую мускулатуру кишечника.

В связи с тем, что массоперенос и распределение токсичных веществ во внутренней среде организма обеспечивается системой кровообращения, целесообразно также оценить, как декомпенсация этой системы воздействует на их элиминацию. Установлено, что влияние шока на скорость выведения различных ядов менее однозначно.

Если при отравлениях фенобарбиталом или карбофосом имеет место существенное (в 1,53 – 2,15 раз) снижение константы скорости их выведения и увеличение периода полупребывания этих ядов в крови (соответственно с 40,76 до 63,00 ч и с 16,82 до 36,31 ч), то при отравлении дихлорэтаном экзотоксический шок явного отрицательного влияния на его элиминацию из крови не оказывает. Не вникая в причины всех возможных воздействий шока на распределение и депонирование ядов в отдельных регионах сосудистой системы, необходимо отметить главное: разницу во влиянии экзотоксического шока на основные пути выведения указанных ядов из организма. В частности, декомпенсированный шок закономерно сопровождается олигурией и значительной задержкой введенной в организм жидкости. Естественно, что в этих условиях более всего нарушается кинетика фенобарбитала, карбофоса и свободного гемоглобина, так как для указанных токсичных веществ и их метаболитов почки являются основным путем выведения из организма. Напротив, основная доля поглощенной дозы дихлорэтана • выделяется в течение первых часов с выдыхаемым воздухом, а удаление нативного вещества и его метаболитов с мочой большого значения не имеет. Поэтому шок и олигурия решающей роли в токсикокинетике дихлорэтана не играют.

С учетом изложенного, при критических состояниях организма всегда следует корректировать продолжительность активной детоксикации.

Оценка эффективности лечебных мероприятий

Эффективность детоксикационной терапии при острых отравлениях, как правило, оценивается с помощью таких показателей как клиренс и перепад концентрации яда в крови за весь период операции. Однако эти показатели отражают эффективность очищения крови только в самом детоксикаторе (диализатор искусственной почки или сорбционная колонка) и не характеризуют процесс очищения от яда организма в целом. Поэтому следует проводить комплексную оценку эффективности лечебных мероприятий, основанную на принципах токсикометрии.

Прежде всего, контроль эффективности лечения находящихся в критическом состоянии больных целесообразно осуществлять по изменениям периодов полупребывания ядов в крови – $T_{1/2}$ (или константам их элиминации) и величинам концентрационных порогов основных токсических эффектов. Установлено, что экстракорпоральные методы активной детоксикации организма (гемосорбция, гемодиализ и др.) путем создания дополнительного внеорганного резервуара детоксикации сокращают продолжительность циркуляции ядов в крови и их контакта с тканями. В частности, при отравлении карбофосом (таблица 22) гемосорбция сокращает $T_{1/2}$ с 25 до 16 часов ($p < 0,05$). Поэтому на фоне указанного лечения (в сравнении с контрольной группой больных) аналогичные токсические эффекты регистрируются уже при большей (в среднем в 1.6 – 3.8 раза) величине концентрационного порога (Таблица 23).

При этом благоприятный эффект гемосорбции отмечался при всех без исключения специфических эффектах ФОИ: мускариноподобном (токсическая диарея), никотиноподобном (ригидность грудной клетки) и центральном (токсическая нефропатия). Чем оперативнее удален яд из организма, тем большим резервом защитных сил он располагает и посему концентрационные пороги осложнений соматогенной фазы отравления также возрастают.

Таблица 22

Влияние сорбционной детоксикации на кинетику карбофоса в крови

Группы больных	<i>n</i>	Исходный уровень яда в крови (мкг/мл)	Константа элиминации (K_e)	$T_{1/2}$
Выжившие				
Консервативная терапия	25	0,35	-0,027	25,55
На фоне гемосорбции	126	0,55	-0,042	16,42
Умершие				
Консервативная терапия	33	2,28	-0,017	40,58
На фоне гемосорбции	237	1,49	-0,047	14,68

Вторая особенность патоморфоза клинической картины отравлений на фоне активной детоксикации заключается в изменении хронологии основных токсических

эффектов. Это проявлялось как в отсроченности развития этих эффектов, так и в уменьшении их продолжительности. В свою очередь, при неблагоприятном исходе отравления эффект операции проявлялся значительным сдвигом сроков смертельного исхода (с 20.5 ± 9.37 до 42.9 ± 6.55 час; $p < 0.05$).

Таблица 23

Соотношение концентрационных порогов основных токсических эффектов карбофоса на фоне консервативного лечения и при гемосорбции.

Признак	Уровень яда в крови (мкг/мл)		Изменение концентрационного порога (%)
	Консервативное лечение	Гемосорбция	
Возбуждение	$0,20 \pm 0,03$	$0,76 \pm 0,17$	+280,0
Оглушенность	$0,47 \pm 0,20$	$0,81 \pm 0,17$	+72,3
Сопор	$0,61 \pm 0,26$	$1,07 \pm 0,15$	+75,4
Кома	$0,48 \pm 0,14$	$0,76 \pm 0,22$	+58,3
Ригидность грудной клетки	$0,50 \pm 0,23$	$1,14 \pm 0,15$	+128,0
Паралич дыхания	$0,53 \pm 0,12$	$1,00 \pm 0,10$	+88,7
Гастроэнтерит	$0,35 \pm 0,11$	$0,84 \pm 0,11$	+140,0
Замедление проводимости по сократительному миокарду	$0,31 \pm 0,08$	$0,71 \pm 0,10$	+129,0
Трахеобронхит	$0,65 \pm 0,15$	$1,22 \pm 0,25$	+87,7
Бронхопневмония	$0,65 \pm 0,15$	$0,86 \pm 0,16$	+32,3
Интоксикационный психоз	$0,15 \pm 0,00$	$0,36 \pm 0,23$	+140,0

Таким образом, токсиметрическая оценка острых отравлений позволяет оценить разноплановую химическую патологию с единых методологических позиций с использованием методов компьютерной обработки медицинской информации, в частности:

1. На основе анализа зависимости «концентрация яда в крови – эффект» для каждой группы веществ установить и ориентироваться в работе на количественные пределы, соответствующие пороговому, критическому и необратимому уровням химической травмы;

2. Учитывая, что резистентность отдельных тканей и органов к действию ядов неоднозначна, систематизация клинико-морфологических эффектов отравлений по величине их концентрационных порогов позволяет установить типовую клиническую

картину для любого уровня химической травмы, основываясь на том, что характерной особенностью критических состояний при острой химической болезни является вовлечение в патологический процесс тканей, органов и систем, на которые избирательное действие яда не распространяется, т.е. происходит неспецифическая генерализация общей ответной реакции организма.

3. Дендрограмма «структурного портрета» отравлений демонстрирует, что в критическом состоянии происходит структурная перестройка межсистемных функциональных связей и в общей ответной реакции организма доминируют системы, определяющие выживаемость организма на данном этапе химической болезни.

4. В критическом состоянии организма токсикокинетика существенно нарушается. В частности, период полупребывания ядов в крови заметно возрастает при декомпенсированном шоке и на фоне глубокой токсической комы, как вследствие нарушений массопереноса ядов, так и вследствие угнетения перистальтики и их депонирования в кишечнике.

5. Современная детоксикационная терапия (гемосорбция, гемодиализ и перитонеальный диализ) изменяют обычное течение патологического процесса: сокращаются продолжительность токсикогенной фазы и период полупребывания яда в крови, а концентрационные пороги однотипных токсических эффектов повышаются, что свидетельствует о возрастании резистентности организма к данному виду токсичных веществ.

Список литературы:

1. Бешуев Е.С., Бабаханян Р.В., Куклин В.Н. Современные проблемы химико-токсикологического анализа наркотических средств и психотропных веществ. – СПб.: НИИХ СПбГУ, 2003. – 135 с.

2. Дагаев В.Н. Клиническая токсиметрия критических состояний при острых отравлениях // Неотложная клиническая токсикология. М.: «Медпрактика». – 2007. – С. 305–326.

3. Дагаев В.Н., Воротынцев А.П., Бурлаков И.А., Горин Э.Э., Пуников А.И., Садовникова Л.Д. // Оценка информативности признаков отравлений для прогноза их исходов / Гигиена труда и профзаболевания. – М. – 1983. – № 9. С. 4–8.

4. Дагаев В.Н., Лужников Е.А., Казачков В.И. Клиническая токсиметрия острых отравлений. – Екатеринбург: Чароид, 2001. – 182 с.

5. Карташов В.А., Чернова Л.В. Химико-токсикологический анализ: в 2 ч. / ч. 1. Выделение токсических веществ из биологических объектов. – Майкоп: ООО «Качество», 2008. – 188 с.
6. Лужников Е.А., Гаспарян С.А., Волошин Г.Я., Бурлаков И.А., Дагаев В.Н. // Автоматическая дифференциальная диагностика в режиме диалога с ЭВМ коматозных состояний при острых отравлениях /Анестезиология и реаниматология. – М. – 1983. – N 6. С.24–26.
7. Лужников Е.А., Дагаев В.Н., Горин Э.Э., Лисовик Ж.А. //Факторные аспекты оценки состояния гомеостаза при острых пероральных отравлениях /Гигиена труда и профзаболеваний. – М. – 1985. – N 1, С. 27–30.
8. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления (руководство для врачей) 2-е изд. // М.: «Медицина». – 2000. – С. 63–75.
9. Основы аналитической токсикологии / Р.Дж. Фланаган, Р.А. Брейтуэйт, С.С. Браун и др. – Женева: ВОС, 1997. – 363 с.
10. Основы аналитической химии. П/ред. Акад.Ю.А.Золотова. т.2. М., «Высшая школа», 2004. – 503 с.
11. Раменская Г.В., Родионова Г.М., Кузнецова Н.И., Петухов А.Е. ТСХ-скрининг токсикологически значимых соединений, изолируемых экстракцией и сорбцией. Учебное пособие. Под ред. Академика РАМН, проф. А.П.Арзамасцева. М., «ГЭОТАР-Медиа», 2010. – 239 с.
12. Руденко Б.А., Коваленко А.Е., Галузин К.А. и др. Химико-аналитическое определение наркотических и допинговых средств. – М.: Нарконет, 2007. – 367 с.
13. Симонов Е.А., Найденова Л.Ф., Ворнаков С.А. Наркотические средства и психотропные вещества, контролируемые на территории Российской Федерации. федерации / Под ред. В.В. Рогозина. – М: Ibterlab, 2003. – 411 с.
14. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие. П/ред.проф. Н.И.Калетиной. – М. – ГОЭТАР–Медиа. – 2007. – 1016 с
15. Химико-токсикологический анализ острых химических отравлений. / Составители: Белова М.В., Лисовик Ж.А., Ключев А.Е., Остапенко Ю.Н. / М., ООО «Графикон Принт», 2007. – 120 с.
16. Clark E.G. Analysis of Drug and Poisons. – London: Pharm. Press, 2004. – 1884 p.
17. Recommended Methods for the Detection and Assays of Heroin, Cocaine, Cannabis,

Amphetamine and Methamphetamine and Ring-substituted Amphetamine Derivatives in Biological Specimens. Manual for Use by National Narcotics Laboratories. United Nations, New York Division of Narcotic Drugs. Vienna. ST/NAR27/1995.

18. Баффингтон Р., Уилсон М. Детекторы для газовой хроматографии. М., Мир, 1993. – 79 с.