

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный научно-клинический центр
специализированных видов медицинской помощи и медицинских
технологий Федерального медико-биологического агентства»
(ФГБУ ФНКЦ ФМБА России)**

**АКАДЕМИЯ ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА ТОКСИКОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

Л Е К Ц И Я

на тему: «Патогенез токсического поражения печени и почек»

г.Москва, 2023

ЦЕЛЕВОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕКЦИИ:

совершенствовать знания слушателей о токсическом поражении печени и почек.

УЧЕБНОЕ ВРЕМЯ: 6 часов.

ПЛАН ЛЕКЦИИ:

№ п/п	Основные вопросы лекции	Время, мин
1	Введение	5
2	Токсическая гепатопатия	135
3	Токсическая нефропатия	90
4	Лечение токсических поражений печени и почек	40
5	Ответы на вопросы	5
	Итого:	270

ЛИТЕРАТУРА

1. Куценко С.А., Бутомо Н.В., Гребенюк А.В. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник / Под редакцией С.А.Куценко.- СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004.- 528с.
2. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: руководство для врачей. 2-е издание, доп. и перераб. – М.: Медицина, 2000. – 434 с.:
3. Указания по военной токсикологии. - М., 2000. – 300 с.
4. Бадюгин, И.С. Экстремальная токсикология: руководство для врачей / И.С. Бадюгин [и др.]; под ред. Е.А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 416 с.
5. Куценко, С.А. Основы токсикологии: научно-методическое издание /С.А. Куценко. – СПб 2004. – 720 с.
6. Лужников, Е.А. Физиогемотерапия острых отравлений / Е.А. Лужников [и др.] – М.: Медпрактика – М, 2002. – 200 с.
7. Токсикология спиртов: учебное пособие. – СПб.: Лань, Военно-медицинская академия, 2001. – 120 с.
8. Лужников, Е.А. Неотложные состояния при острых отравлениях (диагностика, клиника, лечение) / Е.А. Лужников [и др.] – М.: Медпрактика – М, 2001. – 220 с.

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

Лекция читается в учебном классе (аудитории), оборудованном мультимедийной установкой. Участие лаборантов в процессе чтения лекции не требуется. Перед лекцией в период самостоятельной подготовки слушатели должны изучить рекомендованную литературу.

Слушателям профильных групп лекция читается с акцентом на преимущественное использование полученных знаний в практической деятельности.

При чтении лекции используются элементы активного обучения. **Научность и современность материала лекции обеспечивается постоянным внесением корректив с учетом последних данных, исключением из лекции материалов, нашедших подробное отражение в учебниках, учебных пособиях и руководствах.**

I. ВВЕДЕНИЕ

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 токсичного 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 органов несет опасность их ишемического повреждения. •

Специфическое поражение печени и почек при отравлениях гепато- и нефротоксичными 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 токсичных веществ.

При острых отравлениях гемолитическими веществами (уксусная эссенция, мышьяковистый водород и др.) в патогенезе токсического повреждения печени и почек участвуют и специфический, и неспецифический факторы. Специфическое воздействие свободного, гемоглобина плазмы на паренхиму почек и печени и неспецифическое высвобождение при гемолизе активных веществ (кинины, гистамин и др.) обуславливают 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 невозпроизводима в эксперименте и в клинической токсикологии рассматривается при дифференциальной диагностике.

Повреждение печени и почек при остром отравлении обусловлено общими филогенетическими и анатомическими особенностями этих органов, их тесной функциональной связью. Это позволило выделить особый гепаторенальный синдром токсической этиологии.

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 нефротоксичными веществами в отечественной литературе используется термин "токсическая почка" ("сулемовая почка" и др.), предложенный Е. М. Тареевым (1958).

Гепато- или нефротропность токсичных веществ или их метаболитов во многом зависит от их растворимости в воде или жирах. Вещества с высокой жирорастворимостью дают гепато-токсический эффект, а вещества с высокой водорастворимостью — нефротоксический эффект.

Химические соединения, которые подвергаются конъюгации в микросомах печени, обычно не обладают гепатотоксическими свойствами.

Большинство гепатотоксичных и нефротоксичных 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 и образованием "реактивных метаболитов".

Процессы ферментного разложения в клетке требуют большего количества энергии, чем процессы конъюгации, что в случаях тяжелых отравлений приводит к истощению ресурсов клетки ("ферментопатия потребления") и дистрофии основных клеточных элементов.

II. ТОКСИЧЕСКАЯ ГЕПАТОПАТИЯ

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.

Патоморфологические изменения в печени при острых отравлениях довольно однотипны. Гепатотоксичные вещества обычно вызывают печеночную недостаточность, морфологическим субстратом которой служат жировая дистрофия и некроз гепатоцитов. Такой характер патологического процесса обусловлен специфическим строением и функцией этого органа. Почти все гепатотоксичные вещества подвергаются в печени метаболическому разложению под действием микросомальных ферментов вследствие окислительных, восстановительных и гидролитических реакции.

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.

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 "ферментативное переваривание" цитоструктур и гибель клеток.

Локализация некрозов преимущественно централобулярная, что связано с особенностями ангиоархитектоники и гетерогенностью печеночной долики. В гепатоцитах центра долики содержится меньше митохондрий, чем в клетках на ее периферии, но активность внутриклеточных ферментов здесь выражена значительно больше, что обуславливает 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 р-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 крайней мере два основных механизма подобных нарушений кровотока в печени. Первый из них связан с "четкообразным" спазмом отдельных кольцевых перепонок печеночных вен, а второй вызван преимущественным притоком крови из печеночной артерии и форсированием синдрома "гидравлического затвора".

Кроме общих изменений при отравлениях гепатотоксичными ядами, отмечаются и специфические проявления, связанные с особенностями химической структуры и свойств гепатотоксических веществ.

Среди неспецифических поражений печени при острых экзогенных интоксикациях основное место занимает расстройства функции при экзотоксическом шоке и влиянии 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 со 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 развиваться поражение печеночных клеток с резким повышением проницаемости цитоплазматических мембран для воды и ферментов, жировой инфильтрацией и центрлобулярными 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 амиразином и фосфорорганическими инсектицидами.

Наркотические и снотворные средства считаются безопасными для печени и почек, 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).

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 — АЛТ, АСТ, лактат- и малатдегидрогеназы — ЛДГ, МДГ, сорбитдегидрогеназы — СДГ, фруктозомонофосфат и фруктозодифосфат альдолазы — ФМФА, ФДФА). При более тяжелых поражениях печени, вызванных распространенным токсическим гепатонекрозом, в сыворотке крови усиливается активность ферментов, связанных с внутриклеточными структурами, например локализованных в митохондриях (малатдегидрогеназа — МДГ, глутаматдегидрогеназа — ГДГ).

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 жирополипоидный обмен, что проявляется снижением содержания в крови в-липопротеидов, холестерина, фосфолипидов и альбумина.

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 функции 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 ¹³¹Йод), 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.

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 этиленгликолем — в течение 1,5—2 лет, оставаясь нарушенными у некоторых больных до 5 лет.

2.3. Клиника токсической гепатопатии

В клинической картине токсической гепатопатии представлено сложное сочетание симптомов экзогенного токсикоза, вызванных непосредственным влиянием токсичного 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 гепатотоксичными веществами в ранней токсикогенной фазе заболевания и иногда обуславливают 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 гепатотоксичными 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 отравлении 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 этих 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 гепатотоксичными ядами редко доживают до печеночной комы, умирая вследствие сочетанного поражения печени и почек.

Токсическая энцефалопатия может развиваться вследствие прямого психотропного действия многих гепатотоксичных 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 токсичного 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.

III. ТОКСИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

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 гемодиализных 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.

Специфические поражения почек возникают при острых отравлениях нефротоксичными веществами, вызывающими при активном транспорте деструкцию выделительного эпителия канальцев с развитием общей патоморфологической картины длительного некронефроза. Нарушения касаются преимущественно проксимальных канальцев почек, которые осуществляют основную работу по реабсорбции всего количества профильтрованного клубочками токсичного 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. 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, юкстамедулярное полнокровие, признаки шунтированного кровообращения и лимфостаз.

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 развиваться 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 гепатотоксичными веществами (четырёххлористый 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-биохимического синдрома острой печеночно-почечной недостаточности.

3.2. Методы диагностики токсической нефропатии

Одним из ранних 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 уровню гемоглобинурии.

О функциональном состоянии почек при токсической нефропатии дает представление азотемия, а также концентрационный индекс мочевины (отношение концентрации мочевины мочи к мочеvine 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 токсичных 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 ($76,6 \pm 2,7$ мл/мин) и почечного плазмотока ($552,2 \pm 13,6$ мл/мин) при сохраненной концентрационной и азотовыделительной функции почек.

Токсическая нефропатия средней тяжести (57%) проявляется более выраженными и стойкими (до 2—3 нед.) изменениями качественного и морфологического состава мочи и сопровождается заметным снижением клубочковой фильтрации ($60,7 \pm 2,8$ мл/мин), канальцевой реабсорбции ($98,2 \pm 0,1\%$) почечного плазмотока ($468,7 \pm 20,2$ мл/мин).

Тяжелая токсическая нефропатия (18%) характеризуется синдромом острой почечной недостаточности (олигурия, азотемия, креатининемия); сопровождается резким снижением клубочковой фильтрации ($22,8 \pm 4,8$ мл/мин), угнетением реабсорбции ($88,9 \pm 1,8\%$), значительным снижением почечного плазмотока ($131,6 \pm 14,4$ мл/мин).

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 сочетающаяся с поражением печени (токсическая гепатопатия в 82% случаев) и легких (пневмония в 36% случаев) определяет высокую летальность, достигающую 30% случаев.

У больных с острым отравлением наблюдаются одновременно проявления токсической нефропатии и гепатопатии, что ведет к развитию почечно-печеночной недостаточности.

Известно также, что ряд химических веществ, вызывающих 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 недель развертывается уремическая интоксикация вследствие блокады клубочковой фильтрации с выпадением функции почечного очищения (ренальная азотемия) и повышением катаболизма белков в тканях (экстраренальная азотемия). Однако азотемия остается умеренной (до 5,1—6,8 ммоль/л), что объясняется снижением синтеза мочевины в поврежденной печени. В этом периоде острой почечной недостаточности отмечаются нарушения водно-электролитного обмена, при которых ионы калия выходят из клеток в кровь, а ионы натрия замещают их, вследствие чего развиваются гипонатриемия и гиперкалиемия с возможным нарушением сердечного ритма и 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 *T* и снижение и расширение *P*-расширение и деформация *QRS*) и гипокалиемии (отрицательный зубец *T*, смещение интервала *S—T* вниз, появление волны *U*) при острой почечной недостаточности токсической

этиологии редко появляются вследствие дистрофических изменений миокарда, вызванных воздействием токсичного вещества и экзотоксического шока.

Выраженность других электролитных диссоциаций зависит от клиренса данного электролита. Чем выше клиренс, тем более интенсивно накопление электролита при анурии и больше отклонение его концентрации от нормы.

Несмотря на нарушение процесса 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 (увеличивается разведение).

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 межклеточную жидкость в связи с нарушением проницаемости капилляров, а также с гипопропротеинемией вследствие поражения печени. Осмотическое давление плазмы быстро падает, возникают отек и набухание клеток, обуславливающие 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, неотделимые от органов средостения (симптом "бабочки").

Эти изменения в легких подвергаются полному обратному развитию при восстановлении диуреза и уменьшении гипергидратации, но способствуют возникновению пневмонии.

При острой почечной недостаточности токсической этиологии наблюдается железодефицитная анемия, связанная с нарушением эритропоэза.

Частота острой почечной недостаточности и летальность при ней зависят от сроков госпитализации больных и острыми отравлениями и от объема оказываемой им помощи. Исход заболевания и прогноз решаются в токсикогенной фазе и зависят от ранней диагностики и эффективного лечения этой тяжелой патологии.

IV. ЛЕЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

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 токсичных веществ из организма. Необходимы экстренная детоксикация, лечение экзотоксического шока и применение специфических антидотов. В соматогенной стадии, стадии развертывания острой печено-почечной недостаточности продолжаются детоксикация, заместительная терапия и введение гепатотропных препаратов.

Клинический опыт свидетельствует о том, что даже при тяжелых отравлениях гепато- и нефротоксичными 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

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.

Эффективность разных способов искусственной детоксикации в лечении гепатаргии зависит от идентификации токсичных веществ, вызвавших печеночную недостаточность. Среди других методов имеет преимущество

гемосорбция (плазмасорбция), эффективность которой зависит от выведения из крови разнообразных средне- и крупномолекулярных токсичных 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 токсичных.

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 лимфофилтрации допускает возвращение очищенной лимфы в организм больного.

Показанием к применению лечебной лимфорей 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 нефротоксичными 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: гемодиафилтрация с замещением в сосудистом русле 6—9 л жидкости, гемосорбция (или плазмасорбция). При меньшей концентрации мочевины в крови и сохраненном диурезе применяется гемодиализ.

При отравлениях гепатотоксичными 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, среднемолекулярные соединения и др.). Рекомендуется комплексная диализно-фильтрационная и сорбционная детоксикация крови (гемодиализ, гемофильтрация, гемосорбция) и лимфы (лимфодиализ, лимфосорбция).

При коллапсе противопоказаны все методы экстракорпоральной детоксикации; при анемии, тромбоцитопении, лимфопении - методы сорбции; при гипопроотеинемии — лечебная лимфорез 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.

4.3. Патогенетическая фармакотерапия

Основное внимание должно быть уделено лечению экзотоксического шока – инфузионная терапия, лечению развивающегося ДВС – синдрома с помощью гепарина и др. Показано внутривенное введение контрикала и трасилола, что позволяет несколько снизить летальность.

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 мекапид, разовая доза - * -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 средство 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), унитиол, препараты селена и др., 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 перекисления 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 способен тормозить опасный метаболизм липидорастворимых хлорорганических веществ в организме (антабус, сульфонамиды, цитохром С). Легален и ацетилцистеин 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 введении с 5 % раствором декстрана.

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.

Применяются витамины группы В, кофермент А, липоевая кислота, никотинамид, эссенциале. Эффективность глюкокортикоидов сомнительна.

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, левомицетин, панфурекс, эрцефурил) 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 путем интенсивной гипербарической оксигенации.

В результате нарушений белкового обмена развивается гипопроteinемия с аминокислотным дисбалансом, при которой показано внутривенное введение коллоидных растворов, белковых препаратов (плазма, альбумин, протеин) и смеси аминокислот (левамин гепа, альвезин).

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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.