

ОСНОВЫ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ

ОГЛАВЛЕНИЕ

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ	4
1. ТЕРМИНОЛОГИЯ	11
2. КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОВ	13
2.1. Химическая классификация ядов	13
2.2. Практическая классификация токсичных веществ	13
2.3. Гигиеническая классификация ядов	14
2.4. Токсикологическая классификация ядов	15
2.5. Классификация ядов по «избирательной токсичности»	16
2.6. Патолофизиологическая классификация ядов (по типу развивающейся гипоксии)	17
2.7. Патохимическая классификация ядов (по А.А. Покровскому, 1962)	18
3. КЛАССИФИКАЦИЯ ОТРАВЛЕНИЙ	19
3.1. Этиопатогенетическая классификация отравлений (по причине их возникновения)	19
3.2. Классификация отравлений по клиническому принципу	20
3.3. Классификация отравлений по степени тяжести	20
3.4. Классификация отравлений по нозологическим формам	21
4. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ СИНДРОМОВ ОТРАВЛЕНИЯ	22
5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОРГАНИЗМА И ЯДА. СТАДИЙНОСТЬ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ	26
6. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ	29
7. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ	30
7.1. Методы активной детоксикации организма	32
7.2. Методы усиления естественной детоксикации	37
7.3. Методы искусственной детоксикации	53
7.4. Антидотная (фармакологическая) детоксикация	77
ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ	79
ПРИЛОЖЕНИЯ.	

Приложение 1. СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ	80
Приложение 2. ПРИКАЗ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ от 15 ноября 2012 г. № 925н ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПОРЯДКА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ОСТРЫМИ ХИМИЧЕСКИМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ	83

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Проблема острых заболеваний химической этиологии приобрела особую актуальность в последние годы, когда в экономически развитых странах сложилась «токсическая ситуация» [4] - накопление в окружающей человека среде большого количества веществ, применяемых для производственных, сельскохозяйственных, бытовых, медицинских, военных и иных целей. Многие из них, при известных условиях, могут стать причиной острых экзогенных отравлений. В России довольно часто, особенно в летний период, регистрируются пищевые отравления бактериальными экзотоксинами и грибами. Сюда могут быть причислены и отравления в результате укуса змей, укола ядовитыми рыбами и, до известной степени, ужаления насекомыми. Особенно высока токсическая опасность для детей - среди них встречается в среднем до 10% всех отравлений.

По данным «Хроники ВОЗ» [4], в целом по европейским странам по поводу острых отравлений госпитализируется в среднем 1 человек на 1 тысячу населения, причем 1% из них погибает. В больницах Великобритании ежегодно лечится около 72 тысяч больных с острыми отравлениями, что составляет 10% от общего числа поступающих на стационарное лечение и 20% пострадавших

от различных несчастных случаев; их лечение обходится более чем в 2 млн. фунтов стерлингов. Особое место в возникновении острых отравлений занимают алкоголизм, наркомания и токсикомания, которые являются «факторами риска». Для нашей страны, к сожалению, в настоящее время эта причина острых отравлений является весьма актуальной.

Врачи, занимающиеся терапией токсикологических больных, должны знать и владеть методами реанимации и интенсивного лечения, которые основываются на «трёх китах» - клинической физиологии, патобиохимии и клинической фармакологии. Однако, в общей токсикологии, главные положения которой составляют основу данного пособия, реаниматологические методы приобретают определённую специфичность, связанную с особенностями действиями токсичного фактора. Недоучет этого положения может нанести вред больному. Помимо этого, терапия по поводу отравлений должна проводиться с другой интенсивностью и другими методами, чем у больных, отличающихся по патогенезу заболевания. Последнее обстоятельство также является предметом общей токсикологии.

Все есть яд, и ничто не лишено ядовитости.

Яд от лекарства отличается дозой.

ПАРАЦЕЛЬС.

1. ТЕРМИНОЛОГИЯ

Отравление - патологический процесс, возникающий в результате взаимодействия с организмом поступающих из окружающей среды ядовитых веществ различного происхождения (химические вещества, применяемые в промышленности и быту, медикаменты, микробные токсины, токсины растительного и животного происхождения и др.) [1].

Поскольку отравление вызывается *ядом*, необходимо дать четкую формулировку этого термина. Однако, несмотря на кажущуюся простоту определения понятия «яд», в литературе существуют по этому поводу самые различные высказывания. Так, например, согласно определению Орфила, яд представляет собой вещество, которое в малом количестве, будучи приведено в соприкосновение с живым организмом, способно разрушать его здоровье и уничтожать жизнь. По мнению И. В. Саноцкого (1970), яд является химическим компонентом среды обитания, который поступает в количестве (реже — качестве), не соответствующем врожденным или приобретенным свойствам организма, и поэтому несовместим с его жизнью [3].

По-видимому, можно дать и такую формулировку понятия «ЯД»:

ЯД – это чужеродное химическое соединение, нарушающее

течение нормальных биохимических процессов в организме, вследствие чего возникают расстройства физиологических функций различной степени выраженности, от слабых проявлений интоксикации до смертельного исхода.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОВ

2.1. Химическая классификация ядов

1. Органические;
2. Неорганические;
3. Элементоорганические.

Исходя из принятой химической номенклатуры, определяют класс и группу этих веществ.

2.2. Практическая классификация токсичных веществ

По цели применения различают:

1. Промышленные яды (токсичные вещества, используемые в промышленной среде - органические растворители (дихлорэтан), топливо (метан, пропан, бутан), красители (анилин), хладагенты (фреон), химические реагенты (метиловый спирт), пластификаторы и многие другие.
2. Ядохимикаты (токсичные вещества, применяемые для борьбы с сорняками и вредителями сельскохозяйственных культур: хлорорганические пестициды (гексахлоран, полихлорпинен и т.д.), фосфорорганические инсектициды (карбофос, хлорофос, фосфамид, трихлорметафос-3, метилмеркаптофос), ртутьорганические вещества (гранозан), производные карбаминовой кислоты (севин).
3. Лекарственные средства.
4. Бытовые химикалии, используемые в быту (пищевые добавки - уксусная кислота; средства санитарии, личной гигиены и косметики; средства ухода за одеждой, мебелью, автомобилем и т.д.).

5. Биологические растительные и животные яды, которые содержатся в различных растениях и грибах (аконит, цикута и др.), животных и насекомых (змеи, пчелы, скорпионы и др.) и вызывают отравления при попадании в организм человека.
6. Боевые отравляющие вещества (БОВ), которые применяются в качестве токсического оружия для массового уничтожения людей (зарин, иприт, фосген и др.).

2.3. Гигиеническая классификация ядов

Была предложена С.Д. Заугольниковым и соавт. в 1970 году. В основу ее положена количественная оценка токсической опасности химических веществ согласно экспериментальным данным по определению их CL_{50} , DL_{50} и ПДК [5]. Пользуясь этой классификацией, каждое токсичное вещество можно отнести к определенному разряду токсичности, характеризующему его большую или меньшую опасность (Таблица 2).

Таблица 2.

Гигиеническая классификация ядов

Степень (разряды) токсичности веществ	Путь поступления яда		
	ингаляционный		энтеральный
	CL_{50} , мг/м ³	ПДК, мг/м ³	DL_{50} , мг/кг
I. Чрезвычайно токсичные	<1,0	<1,0	<15
II – III. Высоко токсичные	1 – 10	<10	15 - 150
IV - V. Умеренно токсичные	11 - 40	<100	151 - 1500
VI - VIII. Мало токсичные	>40	>100	>1500

Примечание: CL_{50} (CL_{100}) - концентрация (доза), вызывающая гибель 50% (100%) подопытных животных при ингаляционном воздействии, выражается в миллиграммах на 1 м³ воздуха (мг/м³).

ПДК - предельно допустимая концентрация вещества в воздухе, выражается в миллиграммах на 1 м³ воздуха (мг/м³).

DL_{50} (DL_{100}) - среднесмертельная (смертельная) доза, вызывающая гибель 50% (100%) подопытных животных при определенном способе введения (внутрь, на кожу и т.д., кроме ингаляции) в течении 2 недель последующего наблюдения. Выражается в миллиграммах вещества на 1 кг массы тела животного (мг/кг).

2.4. Токсикологическая классификация ядов

Наибольшее значение для клинической токсикологии имеет **токсикологическая классификация**, то есть разделение химических веществ по характеру их токсического действия на организм [2]. Она позволяет поставить первичный клинический диагноз отравления, разработать принципы профилактики и лечения токсического поражения и определить механизм его развития (Таблица 3).

Таблица 3.

Токсикологическая классификация ядов

Общий характер токсического воздействия	Характерные яды
Нервно-паралитическое действие (бронхоспази, удушье, судороги и параличи)	Фосфорорганические инсектициды (хлорофос, карбафос и др.), никотин, анабазин, БОВ (VX, зарин, др.)
Кожно-резорбтивное действие (местные воспалительные и некротические изменения в сочетании с общетоксическими резорбтивными явлениями)	Дихлорэтан, гексахлоран, БОВ (иприт, люизит), уксусная эссенция, мышьяк и его соединения, ртуть (сулема)
Общетоксическое действие (гипоксические судороги, кома, отек мозга, параличи)	Синильная кислота и ее производные, угарный газ, алкоголь и его суррогаты, БОВ (хлорциан)
Удушающее действие (токсический отек легких)	Окислы азота, БОВ (фосген, дифосген)
Слезоточивое и раздражающее действие (раздражение наружных слизистых оболочек)	Хлорпикрин, БОВ (CS, адамсит и др.), пары крепких кислот и щелочей
Психотропное действие (нарушение психической активности - сознания)	Наркотики (кокаин, опий), атропин, БОВ (BZ, ЛСД – диэтиламид лезиргиновой кислоты)

2.5. Классификация ядов по «избирательной токсичности»

Однако токсикологическая классификация ядов имеет очень общий характер и обычно детализируется за счет дополнительной информации об их «избирательной токсичности» (Таблица 4).

Таблица 4.

Классификация ядов по «избирательной токсичности»

Характер «избирательной токсичности»	Характерные яды
«Сердечные» яды Кардиотоксическое действие - нарушение ритма и проводимости сердца, токсическая дистрофия миокарда	Сердечные гликозиды (дигиталис, дигоксин, лантозид и т.д.); трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин); растительные яды (аконит, чемерица, заманиха, хинин и т.д.); животные яды (тетродотоксин); соли бария, калия
«Нервные» яды Нейротоксическое действие - нарушение психической активности, токсическая кома, токсические гиперкинезы и параличи	Психофармакологические средства (наркотические анальгетики, транквили-заторы, снотворные средства); фосфорорганические соединения; угарный газ; производные изониазида (тубазид, фтивазид); алкоголь и его суррогаты
«Печеночные» яды Гепатотоксическое действие - токсическая дистрофия печени	Хлорированные углеводороды (дихлорэтан и т.д.); ядовитые грибы (бледная поганка); фенолы и альдегиды
«Почечные» яды Нефротоксическое действие - токсическая нефропатия	Соединения тяжелых металлов; этилен гликоль; щавелевая кислота
«Кровяные» яды Гематотоксическое действие - гемолиз, метгемоглобинемия	Анилин и его производные; нитриты; мышьяковистый водород
«Желудочно - кишечные» яды Гастроэнтеротоксическое действие - токсический гастроэнтерит	Крепкие кислоты и щелочи; соединения тяжелых металлов и мышьяка

2.6. Патофизиологическая классификация ядов (по типу развивающейся гипоксии)

Патофизиологическая классификация ядов в зависимости от типов развивающейся гипоксии представлены в Таблице 5.

Таблица 5.

Патофизиологическая классификация ядов (по типу развивающейся гипоксии)

Тип развивающейся гипоксии	Характерные яды
Экзогенная гипоксия (снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе)	Инертные газы, азот, водород, углекислый газ
Дыхательная гипоксия (угнетение функции дыхательного центра и дыхательных мышц)	Наркотические вещества (опий), миорелаксанты (листенон), фосфорорганические инсектициды и холинолитические вещества
Циркуляторная гипоксия (нарушение микроциркуляции крови, экзотоксический шок)	ОВ (иприт, фосген), дихлорэтан, соединения мышьяка
Гемическая гипоксия (нарушение транспорта кислорода кровью)	Уксусная эссенция, анилин, нитриты, угарный газ, мышьяковистый водород
Тканевая гипоксия (нарушение окислительных процессов в ферментных системах тканей)	Синильная кислота и прочие цианиды, соединения тяжелых металлов, фторацетат
Смешанная гипоксия (комбинация указанных выше типов гипоксии)	Дихлорэтан, фосфорорганические вещества, уксусная эссенция и психофармакологические средства

2.7. Патохимическая классификация ядов

(по А.А. Покровскому, 1962)

Патофизиологические механизмы кислородного голодания обычно вызваны воздействием ядов на определенные внутриклеточные ферментные системы (Таблица 6).

Таблица 6.

Патохимическая классификация ядов (по А.А. Покровскому, 1962)

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

3. КЛАССИФИКАЦИЯ ОТРАВЛЕНИЙ

Классификация отравлений как заболеваний химической этиологии имеет в своей основе три ведущих принципа: этиопатогенетический, клинический и нозологический [4].

3.1. Этиопатогенетическая классификация отравлений (по причине их возникновения)

1. Случайные отравления.

- несчастный случай на производстве (авария) или в быту,
- алкогольная или наркотическая интоксикация,
- передозировка лекарственных средств (ятрогенные).

2. Преднамеренные отравления.

А. Криминальные:

- с целью убийства,
- с целью вызвать беспомощное состояние.

Б. Суицидальные:

- истинные,
- демонстративные,
- «полицейские»,
- боевые отравляющие вещества.

3.2. Классификация отравлений по клиническому принципу

1. Острые отравления (развиваются при одномоментном поступлении в организм токсической дозы вещества и характеризуются острым началом и выраженными специфическими симптомами).
2. Хронические отравления (обусловлены длительным, часто прерывистым поступлением ядов в малых (субтоксических) дозах. Заболевание начинается с появления малоспецифических симптомов, отражающих первичное нарушение функций преимущественно нервной и эндокринной систем).
3. Подострые отравления (развиваются, когда при однократном введении яда в организм клиническая картина очень замедлена и вызывает продолжительное расстройство здоровья). Этот вид отравления обычно рассматривают вместе с острыми, которые более близки к нему по патогенезу и симптоматике).

3.3. Классификация отравлений по степени тяжести

В зависимости от выраженности клинической симптоматики и от величины принятой дозы (в меньшей степени).

1. Легкие.
2. Средней тяжести.
3. Тяжелые.
4. Крайне тяжелые.
5. Смертельные.

3.4. Классификация отравлений по нозологическим формам

В клинической токсикологии принято выделять определенные нозологические формы отравлений, которые могут вызывать даже различные по своей химической структуре вещества при условии единого патогенеза их токсического действия, идентичных клинических проявлений и патоморфологической картины. Поэтому нозологическая классификация основана на названиях отдельных химических препаратов (например, метиловый спирт, мышьяк, угарный газ и т.д.) или группы веществ (например, барбитураты, кислоты, щелочи и т.д.) [2].

4. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ СИНДРОМОВ ОТРАВЛЕНИЯ

Для тяжелых отравлений различными ядами характерно вовлечение в патологический процесс всех физиологических систем и органов независимо от природы вызвавшего отравление агента. Тем не менее, внимательный анализ клинической картины отравления позволяет почти всегда выделить ведущие группы генетически однородных симптомов (синдромов), которыми проявляется интоксикация, вызванная тем или иным ядом. Кроме того, для многих групп ядовитых веществ вообще характерна избирательность действия на отдельные органы, проявляющаяся четко выраженными синдромами интоксикации. Выделение клинических синдромов позволяет правильнее понять и оценить особенности патогенеза интоксикации, что чрезвычайно важно с точки зрения выбора наиболее рациональных способов терапии.

В литературе можно встретить самые различные характеристики клинических синдромов отравления. Наиболее полный перечень синдромов острой интоксикации различными ядами представлен С. Н. Голиковым (1973) [3]. Автор приводит 25 синдромов, которые могут наблюдаться при острых отравлениях. Если эти синдромы сгруппировать с учетом поражений отдельных физиологических систем организма, то можно представить их в следующем виде (Таблица 7).

Таблица 7.

Синдромы острой интоксикации различными ядами

1.	Синдромы поражения центральной нервной системы
	Апоплексический синдром
	Острое психотическое состояние
	Помрачение сознания
	Судорожный (экстрапирамидный) синдром
2.	Синдромы поражения органов дыхания
	Асфиксия
	Бронхоспазм
	Гипоксия
	Отек легких
	Миастенический синдром.
3.	Синдром поражения сердечно-сосудистой системы
	Гипотония
	Недостаточность кровообращения
	Коллапс
4.	Синдром недостаточности функции печени
	Гепатаргия
	Гепато-ренальный синдром
5.	Синдром недостаточности функции почек
	Острая почечная недостаточность (нефротоксический синдром)
	Уремия
	Гепато-ренальный синдром
6.	Аллергический синдром
7.	Парасимпатический синдром
8.	Острый гастроэнтерит
9.	Синдром поражения кожи
10.	Раздражение глаз
11.	Раздражение верхних дыхательных путей
12.	Болевой синдром

Приведенные синдромы достаточно полно характеризуют весь объем клинической симптоматиологии при отравлениях самыми различными веществами. Вполне понятно, что эта характеристика относится к острому периоду, т. е. охватывает разгар интоксикации. Далее при любом отравлении патологический процесс может развиваться в двух направлениях:

1. симптоматика ослабевает и исчезает, начинается процесс выздоровления,

или же

2. патологические реакции прогрессируют, развивается предтерминальная фаза, для которой характерно резкое угнетение важнейших жизненных функций.

Выделяют четыре основные формы экстремальных состояний, встречающихся при отравлениях: шок, коллапс, кому и агонию.

Шок вызывают вещества прижигающего действия (крепкие кислоты, щелочи, окислители), сулема, гемолитические яды, гистамин и др. В патогенезе шока ведущим является выраженный болевой синдром, а также обширный гемолиз эритроцитов (гемолитический шок) или выраженная аллергическая реакция (анафилактический шок).

Коллапс вызывают сердечные и сосудистые яды, токсические вещества гипоксического и наркотического действия. В основе патогенеза коллапса лежат такие факторы, как паралич сосудодвигательного центра, расстройство деятельности сердца и парез капилляров.

Развитие **комы** характерно для токсического действия наркотиков, нейролептиков, гепатотропных и нефротоксических веществ, а также ядов, вызывающих гипоксию и резкие сдвиги

в ионном балансе. В зависимости от происхождения различают печеночную, почечную (уремическую), гипогликемическую, наркотическую, аноксическую кому с длительными энцефалопатиями и кому с нарушением ионного баланса.

Фаза, непосредственно предшествующая наступлению клинической смерти, называется *агонией*. Она характерна для смертельных отравлений любыми ядами и характеризуется глубоким нарушением деятельности высших регулирующих центров коры головного мозга и возбуждением бульварных и спинномозговых центров (С. Н. Голиков, 1973).

Продолжительность экстремального состояния при отравлениях различными ядами может колебаться от нескольких минут до нескольких часов. В общем, отмечается следующая закономерность: при отравлениях ядами с очень высокой токсичностью экстремальный период короткий и быстро наступает смерть; в случае отравления веществами с относительно низкой токсичностью даже в дозах, превышающих однократную смертельную, экстремальный период, как правило, растянут. Это обстоятельство, естественно, имеет немаловажное значение для практики, поскольку позволяет иметь более длительный резерв времени, в течение которого можно оказать эффективную медицинскую помощь и спасти жизнь отравленному.

5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОРГАНИЗМА И ЯДА. СТАДИЙНОСТЬ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

Острые отравления целесообразно рассматривать как «химическую травму», развивающуюся вследствие попадания в организм токсической дозы чужеродного химического вещества. Последствия, связанные со специфическим воздействием на организм токсичного вещества, относятся к токсикогенному эффекту «химической травмы» [4]. Он носит характер патогенной реакции и наиболее ярко проявляется в:

I клинической стадии острых отравлений - токсикогенной, когда токсический агент находится в организме в дозе, способной вызывать специфическое действие. Одновременно могут включаться патологические механизмы, лишенные «химической» специфичности. Ядовитое вещество играет роль пускового фактора. Примерами являются гипофизарно-адреналовая реакция (стресс-реакция), «централизация кровообращения», коагулопатия и другие изменения, которые относятся к соматогенному эффекту «химической травмы» и носят вначале характер защитных реакций. Они наиболее ярко проявляются во

II клинической стадии острых отравлений - соматогенной, наступающей после удаления или разрушения токсического агента в виде «следового» поражения структуры и функций различных органов и систем организма.

В процессе реализации «химической травмы» всегда обнаруживается сочетание патогенных и защитных реакций, которые

на различных этапах заболевания могут менять свою роль и значение. Например, такие распространенные виды защитных реакций на отравление, как «централизация кровообращения» или гипокоагуляция и фибринолиз, часто переходят в патогенные, что требует корректирующего воздействия [5].

Таким образом, *общий токсический эффект является результатом специфического токсического действия и неспецифических реакций организма - соматогенного действия.*

Характер взаимодействия токсичного вещества с организмом зависит от многих факторов, относящихся как к самому токсическому агенту в конкретно сложившейся «токсической ситуации», так и к пострадавшему организму. Последние можно разделить на две основные группы:

- а) внутренние, присущие пострадавшему;
- б) внешние, влияющие на формирование ответной реакции на химическую травму.

Общая классификация факторов, определяющих развитие отравлений:

1. Основные факторы, относящиеся к ядам:

- физико-химические свойства;
- токсическая доза и концентрация в биосредах;
- характер связи с рецепторами токсичности;
- особенности распределения в биосредах;
- степень химической чистоты и наличие примесей;
- устойчивость и характер изменений при хранении.

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

- способ, вид и скорость поступления в организм;
- возможность кумуляции и привыкание к ядам;
- совместное действие с другими токсичными и лекарственными веществами.

3. Основные факторы, характеризующие пострадавшего:

- видовая чувствительность;
- масса тела, питание и характер физической нагрузки;
- пол;
- возрастные особенности;
- индивидуальная вариабельность и наследственность;
- влияние биоритмов и т.д.;
- возможность развития аллергии и токсикомании.

4. Дополнительные факторы, влияющие на пострадавшего:

- температура и влажность окружающего воздуха;
- барометрическое давление;
- шум и вибрация;
- лучистая энергия и т.д.

Основными факторами следует считать определенные качества ядов и особенности пострадавшего организма, а дополнительными - прочие факторы окружающей среды и конкретно сложившейся «токсической ситуации» [4]. Решающего влияния на характер и выраженность отравлений эти факторы не оказывают, указанное разделение их на основные (внутренние) и дополнительные (внешние) является чисто условным, но необходимым. Влияние дополнительных факторов редко может существенно изменить физико-химические свойства ядов и их токсичность, но, безусловно, сказывается на клинической картине отравления, его тяжести, и последствиях.

6. ОСОБЕННОСТИ 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 токсикологическая диагностика**, направленная на качественное (идентификация) и количественное определение токсичных веществ в биологических средах организма (кровь, моча, цереброспинальная жидкость и т.д.); ее проводят химики-эксперты;
3. **патоморфологическая диагностика**, целью которой является обнаружение специфических посмертных признаков отравления какими-либо токсичными веществами; она осуществляется судебно-медицинскими экспертами.

7. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ

Особенность неотложной помощи при острых отравлениях заключается в сочетанном и одновременном проведении следующих лечебных мероприятий:

- ускоренного выведения токсичных веществ,
- применения специфической (антидотной) фармакотерапии (методы активной детоксикации),
- симптоматической терапии, направленной на защиту тех систем организма, которые преимущественно поражаются данным токсичным веществом в связи с его «избирательной токсичностью».

При острых отравлениях возможно определение «количественной меры» болезни по концентрации яда в крови, что дает возможность применять *этиологическое лечение* [4]. Все лечебные мероприятия направлены на прекращение контакта яда с определенными функциональными системами организма, а также на их возможную защиту от токсического воздействия. Кроме того, при тяжелых отравлениях возникает необходимость проведения экстренных мер по поддержанию жизнеспособности пораженных ядом систем организма или временного искусственного замещения их функций.

В токсикогенной стадии отравлений все методы активной детоксикации носят характер этиологического лечения и поэтому должны применяться при любом виде действующего яда, независимо

от тяжести состояния больных на момент врачебного обследования на догоспитальном этапе или в стационаре. Определяющее значение с точки зрения максимальной эффективности этиологического лечения имеет временной фактор.

Наибольший успех достигается тогда, когда методы активной детоксикации применяются до полного распределения яда в организме в стадии резорбции при наивысшей его концентрации в крови.

В соматогенной стадии отравлений при нарушении детоксикационной функции паренхиматозных органов методы искусственной детоксикации применяются для возмещения нанесенных отравлением потерь и поэтому носят характер *патогенетического лечения* развивающегося эндотоксикоза.

Значение *симптоматической терапии*, направленной на борьбу с основными патологическими синдромами, отражающими системное нарушение гомеостаза, повышается по мере нарастания тяжести токсического поражения. При тяжелых отравлениях симптоматическое лечение имеет реанимационный характер, позволяющий организму сохранить тот минимум жизнедеятельности, при котором возможно проведение методов активной детоксикации. Однако в условиях нарушенных микроциркуляции и клеточного метаболизма эффективность этих методов значительно снижена. В подобной ситуации при развитии сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности реанимационные мероприятия являются приоритетными, поскольку только от их успеха зависит единственная возможность освобождения организма от токсичных веществ.

Все лечебные мероприятия, направленные на прекращение

воздействия токсичных веществ и их удаление из организма, относятся к *методам активной детоксикации*, которые по принципу их действия подразделяются на:

- методы усиления естественных процессов очищения организма,
- методы искусственной детоксикации,
- методы антидотной (фармакологической) детоксикации.

7.1. Методы активной детоксикации организма

I. Методы усиления естественных процессов детоксикации

1. Очищение желудочно-кишечного тракта:

- рвотные средства (апоморфин, ипекакуана),
- промывание желудка (простое, зондовое),
- промывание кишечника (зондовый лаваж, клизма),
- слабительные средства (солевые, масляные, растительные),
- электростимуляция кишечника.

2. Форсированный диурез:

- водно-электролитная нагрузка (пероральная, парентеральная),
- осмотический диурез (мочевина, маннитол, трисамин),
- салуретический диурез (лазикс).

3. Регуляция ферментативной активности (фармакологическая, методы физио- и химиогемотерапии).

4. Лечебная гипервентиляция легких.

5. Лечебная гипер- и гипотермия.

6. Гипербарическая оксигенация.

II. Методы антидотной (фармакологической) детоксикации.

1. Химические противоядия (токсикотропные) контактного действия, парентерального действия.

2. Биохимические противоядия (токсико-кинетические).

3. Фармакологические антагонисты (симптоматические).

4. Антитоксическая иммунотерапия.

III. Методы искусственной детоксикации:

1. Аферетические методы - разведение и замещение крови. Инфузионные средства, плазмозамещающие препараты, замещение крови, плазмаферез.

2. Диализ и фильтрация крови (лимфы).

Экстракорпоральные методы: гемо- (плазмо-) диализ, ультрафильтрация, гемофильтрация, гемодиафильтрация.

Интракорпоральные методы: кишечный лаваж.

3. Сорбция.

Экстракорпоральные методы: гемо- (плазмо-) сорбция, аппликационная сорбция, биосорбция.

Интракорпоральные методы: энтеросорбция.

4. Физио- и химиотерапия в сочетании с методами диализа и сорбции. Ультрафиолетовая (УФГТ), лазерная (ЛГТ), электромагнитная (ЭМГТ), электрохимическая (ЭХГТ) терапия.

Методы усиления естественных процессов очищения организма реализуются с помощью различных средств и способов стимуляции работы, присущих человеку механизмов детоксикации, при условии сохранения их функций. Многие из них давно применяются в клинической практике (очищение кишечника,

форсированный диурез), другие только начинают приобретать известность (регуляция ферментативной активности).

Методы искусственной детоксикации (разведение и замещение, диализ и фильтрация, сорбция и т.д.) позволяют моделировать вне или внутри организма некоторые естественные процессы его очищения или являются существенным к ним добавлением, что в случае повреждения выделительных органов и нарушения их детоксикационной функции дает возможность временного ее замещения. Большинство методов искусственной детоксикации организма основано на использовании трех процессов: разведения, диализа и сорбции.

Разведение - процесс разбавления или замещения биологической жидкости, содержащей токсичные вещества, другой подобной ей биологической жидкостью или искусственной средой с целью снижения концентрации токсичных веществ и выведения их из организма. Широко используемый метод **гемодилюции**, позволяющий с помощью увеличения объема циркулирующей крови снизить концентрацию экзогенных и эндогенных токсичных веществ.

Диализ (от греч. dialysis - разложение, разделение) - процесс удаления низкомолекулярных веществ, основанный на свойстве полупроницаемых мембран пропускать водорастворимые низкомолекулярные вещества и ионы, соответствующие по размеру их порам (до 500 А), и задерживать коллоидные частицы и макромолекулы. Жидкость, которую подвергают диализу (диализируемый раствор), отделяют от чистого растворителя (диализирующего раствора) соответствующей мембраной, через которую небольшие молекулы и ионы диффундируют по законам общей диффузии в растворитель и при достаточно частой его смене

почти целиком удаляются из диализируемой жидкости. В качестве полупроницаемых мембран используют естественные (серозные оболочки) и искусственные мембраны (целлофан, купрофан и т.д.). Способность различных веществ проникать через поры этих мембран называется *диализабельностью*. Существует много разнообразных приборов для проведения диализа, называемых диализаторами, которые работают по описанному выше принципу. Современные диализаторы снабжены высокопроницаемой полисульфоновой мембраной, поэтому эти аппараты можно также использовать для *ультрафильтрации* и *гемофильтрации*.

Метод ультрафильтрации позволяет одновременно с диализом выводить из организма излишнюю жидкость, что достигается увеличением гидростатического давления на мембрану, например, путем уменьшения диаметра кровотока системы «искусственной почки».

При *гемофильтрации* диализирующий раствор не используется, поэтому происходит фильтрация жидкой части крови через полупроницаемую мембрану диализатора. В этом случае осуществляется транспорт через мембрану токсичных веществ среднемолекулярной массы. Во избежание нарушений водно-солевого обмена и для возмещения потери жидкой части крови одновременно в вену нужно вводить плазмозамещающие препараты и растворы электролитов в соответствии с показателями лабораторных исследований.

Метод *ультрафильтрации* нашел широкое применение для лечения эндогенной интоксикации при острой печеночно-почечной недостаточности, протекающей с явлениями гипергидратации организма. Метод гемодиализации,

совмещающий возможности диализа и фильтрации, применяется для лечения тяжелых отравлений ФОН, хлорированными углеводородами и другими ядами, обладающими малой и средней молекулярной массой.

Сорбция (от греч. sorbeo - поглощаю) - процесс поглощения молекул газов, паров или растворов поверхностью твердого тела или жидкости. Тело, на поверхности которого происходит сорбция, называют адсорбентом (сорбентом), поглощаемое вещество - адсорбтивом (адсорбатом). В основном наблюдается физическая адсорбция, при которой молекулы адсорбата сохраняют свою структуру. При химической адсорбции на поверхности адсорбента образуется новое химическое соединение. Адсорбция происходит под воздействием разнообразных сил: ван-дер-ваальсовых, водородный, ионных, хелатных. Удельная поверхность адсорбентов очень велика и достигает $1000 \text{ см}^2/\text{г}$. Степень сорбируемости веществ определяется двумя основными факторами: поляризуемостью и геометрическими характеристиками молекул. Различают биологические, растительные и искусственные сорбенты. В процессах биологической сорбции почти исключительная монополия принадлежит альбумину. Среди растительных сорбентов наиболее распространен древесный уголь. В последние годы для технических и биологических целей создано множество синтетических сорбентов. В отличие от диализа и фильтрации при **гемосорбции** возможно выведение из организма токсичных жирорастворимых веществ со средней и крупной молекулярной массой.

Средства антидотной (фармакологической) детоксикации занимают особое место и позволяют непосредственно воздействовать на токсичное вещество или его рецептор и ликвидировать ряд

его токсических эффектов. Однако количество эффективных антидотов невелико, и они применяются примерно в 5% всех видов острых отравлений.

Оценка лечебного действия всех без исключения методов искусственной детоксикации производится по динамике специфической для данного токсикоза клинической симптоматики, снижению концентрации ядов в крови, а также при расчете их клиренса, который показывает, какое число миллилитров крови полностью очищается за 1 мин (мл/мин).

Абсолютным показанием к применению методов искусственной детоксикации при острых отравлениях является наличие критического (или необратимого) уровня ядов в крови.

Показанием для использования методов искусственной детоксикации в соматогенной фазе отравлений, при отсутствии яда в крови, кроме определенных клинических данных, служат лабораторные тесты эндотоксикоза - маркеры токсичности, имеющие общий (парамецийное время (время выживания парамеций в соответствующей среде), концентрация средних молекул, лейкоцитарная реакция и т.д.) и специфический (концентрация в крови дофамина, билирубина, креатинина и т.д.) характер.

7.2. Методы усиления естественной детоксикации

1. Очищение желудочно-кишечного тракта.

Стимуляция рвотного рефлекса - защитная реакция, направленная на выведение токсичного вещества из организма. Рвотный рефлекс может быть усилен путем применения рвотных

средств, а также промывания желудка через зонд.

Внимание: При отравлениях прижигающими жидкостями самопроизвольный или искусственно вызванный рвотный рефлекс опасен, поскольку повторное прохождение кислоты или щелочи по пищеводу может усилить его ожог. Существует и другая опасность, которая заключается в увеличении вероятности аспирации прижигающей жидкости и развития тяжелого ожога дыхательных путей. В состоянии токсической комы возможность аспирации желудочного содержимого во время рвоты значительно усиливается.

Этих осложнений можно избежать, используя зондовый метод промывания желудка. При коматозных состояниях промывание следует проводить после интубации трахеи, что полностью предотвращает аспирацию рвотных масс. Опасность введения зонда для промывания желудка при отравлениях прижигающими жидкостями значительно преувеличена, использование же этого метода на догоспитальном этапе позволяет уменьшить распространенность химического ожога и снизить летальность при данной патологии [2].

Внимание: следует учитывать, что применение раствора гидрокарбоната натрия при отравлениях кислотами недопустимо, так как вызывает острое расширение желудка образующимся углекислым газом, усиление кровотечения и боли.

На практике в ряде случаев от промывания желудка отказываются, ссылаясь на длительный промежуток времени, прошедший с момента принятия яда. Однако при вскрытии в этом случае в кишечнике находят значительное количество яда даже спустя 2 - 3 суток после отравления, что свидетельствует о неправомерности

отказа от промывания желудка.

Промывание желудка особенно важно на догоспитальном этапе в течение первых двух часов с момента отравления, так как приводит к снижению концентрации токсичных веществ в крови.

При тяжелых отравлениях наркотическими ядами и фосфорорганическими инсектицидами (ФОН) рекомендуется повторное промывание желудка через каждые 4-6 ч. Необходимость этой процедуры объясняется повторным поступлением токсичного вещества в желудок из кишечника в результате обратной перистальтики и заброса в желудок желчи, содержащей ряд неметаболизированных веществ (морфин, ноксирон, липонекс и т.д.).

При тяжелых отравлениях высокотоксичными препаратами (ФОН, хлорированные углеводороды и т.д.) противопоказаний для экстренного промывания желудка зондовым методом практически не существует, причем его следует повторять через каждые 3-4 ч до полного очищения желудка от ядов, что можно установить с помощью последовательного лабораторно-химического анализа полученной при промывании жидкости. Если при отравлениях снотворными средствами интубация трахеи на догоспитальном этапе по какой-либо причине невозможна, то во избежание осложнений промывание желудка следует отложить до стационара, где доступно выполнение обеих процедур.

При неквалифицированном проведении промывания желудка, особенно у больных в коматозном состоянии с вялыми естественными рефлексами и со сниженным мышечным тонусом пищевода и желудка возможно развитие целого ряда **осложнений**:

1. аспирация промывной жидкости;
2. разрывы слизистой оболочки глотки, пищевода и желудка;

3. травмы языка, осложненные кровотечением и аспирацией крови.

Лучшим способом профилактики этих осложнений является строгое соблюдение правильной методики этой процедуры.

После промывания желудка рекомендуется введение внутрь различных адсорбирующих и слабительных средств для уменьшения всасывания и ускорения пассажа токсичного вещества по желудочно-кишечному тракту. Среди энтеросорбентов наиболее популярны порошковые формы: карболен, СКТ-6АВЧ, СКН, КАУ, лигнин, микросорб, применяемые в разовой дозе не менее 50 г, затем по 20-40 г с интервалом в 2-4 ч в течение 12 ч.

Эффективность использования таких *солевых слабительных*, как сульфат натрия или магния, вызывает сомнение, ибо они действуют недостаточно быстро (через 5-6 ч после введения), чтобы помешать всасыванию значительной части яда. Кроме того, при отравлениях наркотическими препаратами в связи со значительным снижением моторики кишечника слабительные не дают желаемого результата, а применение сернокислой магнезии может вызвать брадикардию, гипотонию и нарушение дыхания. Более эффективным является применение в качестве слабительного средства вазелинового масла (100-150 мл), которое не всасывается в кишечнике и активно связывает жирорастворимые токсичные вещества, например дихлорэтан.

Наряду со слабительными средствами в клинической практике используются и другие способы усиления перистальтики кишечника, в частности *очистительные клизмы, фармакологическая и электрическая стимуляция*. Детоксикационное действие очистительной клизмы также ограничено временем, необходимым

для пассажа токсичного вещества из тонкой кишки в толстую. Поэтому раннее применение этого метода в первые часы после отравления обычно эффекта не дает. Для сокращения этого времени рекомендуется использовать фармакологическую стимуляцию кишечника с помощью внутривенного введения 10 мл 4% раствора хлорида кальция на 40% растворе глюкозы и 2 мл (10 ЕД) питуитрина внутримышечно (противопоказано при беременности). Наиболее выраженный эффект дает прямая электрическая стимуляция кишечника, осуществляемая с помощью специального аппарата, или внутривенное введение серотонина адипината (2 мл 1% раствора).

Однако все средства, стимулирующие моторно-эвакуаторную функцию кишечника, часто оказываются малоэффективными вследствие токсической блокады его нейромышечного аппарата при тяжелых отравлениях наркотическими средствами, фосфорорганическими соединениями и некоторыми другими ядами.

Наиболее надежным способом очищения кишечника от токсичных веществ является его промывание с помощью прямого зондирования и введения специальных растворов - *кишечный лаваж*.

Лечебное действие этого метода заключается в том, что он дает возможность непосредственного очищения тонкой кишки где при позднем промывании желудка (через 2-3 ч после отравления) депонируется значительное количество яда, продолжающего поступать в кровь.

Методика: больному через нос вводят в желудок двухканальный силиконовый зонд (длиной около 2 м) со вставленным в него металлическим мандреном. Затем под контролем гастроскопа этот зонд проводят на расстоянии 30-60 см дистальнее связки Трейтца, после чего мандрен извлекают. Через отверстие

перфузионного канала, расположенного у дистального конца зонда, вводят специальный солевой раствор, идентичный по ионному составу химусу (Таблица 8).

Таблица 8

Солевые навески для кишечного лаважа

Наименование солей	Масса, г/10 л раствора
Фосфат натрия однозамещенный NaH_2PO_4	25,0
Хлорид натрия NaCl	34,3
Ацетат натрия CH_3COONa	28,78
Хлорид калия KCl	15,4

Навески солей растворяют дистиллированной водой в $\frac{2}{3}$ объема, затем добавляют 150 мл 10% раствора хлорида кальция, 50 мл 25% раствора сульфата магния, дистиллированной воды до 10 л. В закрытой посуде раствор может храниться 3-4 дня. Раствор, подогретый до 40°C, вводят со скоростью около 100 мл/мин. Через 10-20 мин по аспирационному каналу начинают оттекать промывные воды, которые удаляют с помощью электроотсоса, а с ними и кишечное содержимое. Через 0,5- 1,5 часа по дренажу из прямой кишки появляется ее содержимое, одновременно отмечается усиление диуреза. В промывных водах, оттекающих по аспирационному каналу зонда и по дренажу из прямой кишки, обнаруживается токсичное вещество. Для полного очищения кишечника (о чем можно судить по отсутствию токсичного вещества в последних порциях промывных вод) требуется введение 500 мл солевого раствора на 1 кг массы тела больного (всего 25-30 л). Однако уже после перфузии первых 10-15 л отмечается улучшение клинического статуса пациента, связанное со снижением

концентрации токсичного вещества в крови. Возможно беззондовое пероральное введение раствора до 3-5 л (1 л/ч) при сохранении сознания больных.

Процесс детоксикации значительно ускоряется при одновременно проводимом очищении крови методом гемосорбции или гемодиализа.

Кишечный лаваж не является дополнительной нагрузкой для сердечно-сосудистой системы, поэтому может с успехом использоваться как при экзотоксическом шоке, так и у пожилых больных с неустойчивой гемодинамикой.

В качестве *осложнений* возможно:

1. развитие симптомов гипергидратации при бесконтрольном введении жидкости,
2. травмы слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки при грубом манипулировании во время проведения зонда из желудка в кишечник.

Таким образом, кишечный лаваж является наиболее эффективным способом очищения кишечника при острых пероральных отравлениях, и его применение в сочетании с методами очищения крови дает наиболее быстрый и стойкий эффект детоксикации.

2. Метод форсированного диуреза.

Форсированный диурез как метод детоксикации основан на применении препаратов, способствующих резкому возрастанию диуреза, и является наиболее распространенным методом консервативного лечения отравлений, когда выведение токсичных

веществ осуществляется преимущественно почками.

Лечебный эффект водной нагрузки и ощелачивания крови при тяжелых отравлениях значительно снижается вследствие уменьшения скорости диуреза, вызванного повышенной секрецией антидиуретического гормона, гиповолемией и гипотонией. Требуется дополнительное введение диуретиков, более активных и безопасных, чем ртутные, для того чтобы уменьшить реабсорбцию, то есть способствовать более быстрому прохождению фильтрата через нефрон и тем самым повысить диурез и элиминацию токсичных веществ из организма. Этим целям лучше всего отвечают *осмотические диуретики* (мочевина, маннитол, трисамин).

Маннитол - наилучший, широко применяемый осмотический диуретик. Распространяется только во внеклеточной среде, не подвергается метаболизму, не реабсорбируется канальцами почек. Объем распределения маннитола в организме составляет около 14- 16 л. Растворы маннитола не раздражают интиму вен, при попадании под кожу не вызывают некрозов; вводятся внутривенно в виде 15 - 20% раствора 1,0 - 1,5 г на 1 кг массы тела. Суточная доза - не более 180 г.

Трисамин (3-гидроксиметил-аминометан) полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым к диуретикам, является также активным буферным средством, повышающим внутри и внеклеточный рН и ощелачивающим мочу. Однако при попадании под кожу препарат вызывает некроз, а при передозировке - гипогликемию и угнетение дыхательного центра. Вводится внутривенно в виде 3,66% раствора из расчета 1,5 г на 1 кг в сутки.

Фуросемид (лазикс) - мощное диуретическое (салуретическое) средство, действие которого связано с угнетением реабсорбции ионов

Na⁺ и Cl⁻, в меньшей степени - K⁺. Эффективность диуретического действия препарата, применяемого в разовой дозе 100 - 150 мг, сравнима с действием осмотических диуретиков, однако, при повторном его введении возможны более значительные потери электролитов, особенно калия.

Метод **форсированного диуреза** является достаточно универсальным способом ускоренного удаления из организма водорастворимых токсичных веществ, в том числе барбитуратов, морфина, ФОИ, хинина и пахикарпина, дихлорэтана, тяжелых металлов и других препаратов, выводимых из организма почками. Эффективность проводимой диуретической терапии значительно снижается в результате образования прочной связи многих химических веществ, попавших в организм, с белками и липидами крови, как это наблюдается, например, при отравлениях фенотиазинами, либриумом, лепонексом и др.

Особенность метода состоит в том, что при использовании обычной дозы диуретиков достигается большая скорость диуреза (до 20 - 30 мл/ мин) за счет более интенсивного введения жидкости в период наивысшей концентрации лекарственного вещества в крови. Сочетанное применение осмотических диуретиков с салуретиками (фуросемидом) дает дополнительную возможность увеличить диуретический эффект в 1,5 раза.

Форсированный диурез всегда проводится в три этапа:

1. предварительная водная нагрузка,
2. быстрое введение диуретика,
3. заместительная инфузия растворов электролитов.

Методика форсированного диуреза. Предварительно производят компенсацию развивающейся при тяжелых отравлениях

гиповолемии путем внутривенного введения плазмозамещающих растворов (полиглюкин, гемодез и 5% раствор глюкозы в объеме 1,0-1,5 л). Одновременно определяют концентрацию токсичного вещества в крови и моче, гематокрит и вводят постоянный мочевого катетер для измерения почасового диуреза. Мочевину или маннитол (15-20% раствор) вводят внутривенно струйно в количестве 1,0-1,5 г на 1 кг массы тела больного в течение 10-15 мин, затем - раствор электролитов со скоростью, равной скорости диуреза. Высокий диуретический эффект (500-800 мл/ч) сохраняется в течение 3-4 ч, после чего осмотическое равновесие восстанавливается. При необходимости весь цикл повторяют.

Высокая скорость и большой объем форсированного диуреза, достигающего 10-20 л/сутки, таят в себе потенциальную опасность быстрого вымывания из организма электролитов плазмы. Для коррекции возможных нарушений солевого баланса вводят раствор электролитов, концентрация которых несколько больше, чем в моче, с учетом того, что часть водной нагрузки создается плазмозамещающими растворами. Оптимальный вариант такого раствора: хлорида калия - 13,5 ммоль/л и хлорида натрия - 120 ммоль/л с последующим контролем и дополнительной коррекцией при необходимости. Кроме того, на каждые 10 л выведенной мочи требуется введение 10 мл 10% раствора хлорида кальция.

Метод форсированного диуреза выдвигает повышенные требования к сердечно-сосудистой системе и почкам. Строгий учет введенной и выделенной жидкости, определение гематокрита и центрального венозного давления позволяют легко контролировать водный баланс организма в процессе лечения, несмотря на высокую скорость диуреза.

Осложнения метода форсированного диуреза:

1. гипергидратация,
2. гипокалиемия,
3. гипохлоремия,

Эти осложнения связаны только с нарушением техники.

4. Тромбофлебит (с целью профилактики рекомендуется вводить растворы в подключичную вену).
5. Осмотический нефроза и острая почечной недостаточности (их развитие возможно при длительном применении осмотических диуретиков (свыше 3 суток), поэтому проведение форсированного диуреза обычно ограничивают этими сроками, а осмотические диуретики комбинируют с салуретиками).

Метод противопоказан при:

1. интоксикациях, осложненных острой сердечно-сосудистой недостаточностью (стойкий коллапс, нарушение кровообращения II-III стадии),
2. нарушениях функции почек (олигурия, азотемия, повышение содержания креатинина крови более 221 ммоль/л), что связано с низким объемом фильтрации.

3. Лечебная гипервентиляция.

К методам усиления естественных процессов детоксикации организма относится лечебная гипервентиляция, которая может быть обеспечена ингаляцией карбогена или подключением больного к аппарату искусственного дыхания, позволяющему повысить минутный объем дыхания (МОД) в 1,5-2 раза. Этот метод считается особенно эффективным при острых отравлениях токсичными

веществами, которые в значительной степени удаляются из организма легкими.

Эффективность этого метода детоксикации при острых отравлениях сероуглеродом (до 70% его выделяется через легкие), хлорированными углеводородами, угарным газом доказана в клинических условиях. Однако длительная гипервентиляция приводит к развитию нарушений газового состава крови (гипокапния) и кислотно-основного состояния (дыхательный алкалоз). Поэтому под контролем указанных параметров проводится прерывистая гипервентиляция (по 15 - 20 мин) повторно через 1 - 2 ч в течение всей токсикогенной фазы отравления.

4. Метаболическая терапия.

Биотрансформация токсичных веществ является одним из важнейших путей естественной детоксикации организма. При этом возможно повышение активности индукции ферментов, главным образом в микросомах печени, ответственных за метаболизм токсичных соединений, или снижение активности этих ферментов, то есть ингибция, влекущее за собой замедление метаболизма.

В клинической практике используются препараты-индукторы или ингибиторы ферментов, влияющие на биотрансформацию ксенобиотиков с целью снижения их токсического действия. **Индукторы** могут применяться при отравлении веществами, ближайшие метаболиты которых отличаются значительно меньшей токсичностью, чем нативное вещество. **Ингибиторы** можно использовать при отравлении такими соединениями, биотрансформация которых протекает по типу «летального синтеза», то есть с образованием более токсичных метаболитов.

В настоящее время известно более двухсот веществ, способных влиять на активность микросомальных ферментов. Кроме того, в качестве индукторов используются методы физиогемотерапии (МГТ, ЛГТ, УФГТ).

Наиболее изученными индукторами являются *барбитураты*, в частности фенобарбитал или бензонап и специальный венгерский препарат зиксорин, а также гепакедин, карбамазепин, димедрол, супрастин, алкоголь. Под влиянием этих препаратов в митохондриях печени увеличиваются уровень и активность цитохрома Р-450, что обусловлено стимуляцией процессов их синтеза. Поэтому лечебное действие проявляется не сразу, а спустя 1,5-2 суток, что значительно ограничивает возможности их применения только при тех видах острых отравлений, токсикогенная фаза которых развивается медленно и протекает более длительно.

Клиническое применение индукторов ферментативной активности *показано* при отравлениях (передозировке):

1. стероидными гормонами,
2. антикоагулянтами кумаринового ряда,
3. контрацептивными средствами стероидной структуры,
4. анальгетиками типа антипирин, а также парацетамол,
5. сульфаниламидами,
6. противоопухолевыми препаратами (цитостатиками),
7. витамином D,
8. некоторыми инсектицидами (особенно при подостром отравлении) из группы карбаминовой кислоты (диоксикарб, пиримор, севин, фурадан),
9. фосфорорганическими соединениями (актелпик, валексон, хлорофос),

10. при остром и подостром отравлении хлорофосом (положительное действие, вероятно, обусловлено тем, что скорость биотрансформации (летального синтеза) хлорофоса в более токсичный равна или меньше скорости разрушения образовавшегося метаболита.

Известно лечебное действие индукторов при острой печеночной недостаточности, развивающейся в соматогенной фазе различных отравлений, что связано с индуцированием ферментов, катализирующих метаболизм билирубина.

Дозы применяемых в клинике индукторов ферментативной активности составляют для **зиксорина** - по 50-100 мг на 1 кг массы тела 4 раза в день, для **бензонала** - по 20 мг/кг 3 раза в день, для **фенобарбитала** - по 4 мг/кг 4 раза в день внутрь. Недостатком **фенобарбитала** является присущий ему снотворный эффект.

В качестве *ингибиторов ферментативной активности* предложены многие лекарственные препараты, в частности ниаламид (ингибитор моноаминоксидазы), левомецетин, тетурам, циметидин, метилпирозол и т.д. Однако их клиническая эффективность при отравлении веществами, претерпевающими в организме летальный синтез, ограничена, так как ингибирующее действие развивается на 3-4-е сутки, когда токсикогенная фаза большинства отравлений уже на исходе. В литературе имеются рекомендации по применению больших доз левомецетина (2-г в сутки внутрь) при отравлении дихлорэтаном и бледной поганкой.

5. Лечебная гипер- и гипотермия.

Повышение температуры тела как защитная реакция организма против чужеродных антигенов нашло свое патофизиологическое

обоснование для использования в качестве метода *пиротерапии* различных заболеваний. При острых отравлениях в патогенезе гипертермического синдрома привлекает внимание наблюдающееся при нем выраженное повышение обмена между кровью, межклеточной и внутриклеточной жидкостью. При полном распределении токсичных веществ в организме создаются сложности для их выведения из тканей, где некоторые из них имеют возможность депонироваться. В этих случаях в целях усиления детоксикации возможно использование пиротерапии одновременно с форсированным диурезом и ощелачиванием крови.

В клинических условиях этот метод в сочетании с гемосорбцией уже начал применяться для лечения эндотоксикозов при тяжелом абстинентном синдроме и шизофрении.

В качестве *пирогенного средства* используется пирогенал или известная гипертермическая реакция на гемосорбент.

Искусственное охлаждение тела с целью снижения интенсивности метаболических процессов и повышения устойчивости к гипоксии находит более широкое применение как метод симптоматической терапии острых отравлений при токсическом отеке мозга, вызванном отравлением наркотическими ядами. С точки зрения возможностей детоксикации организма искусственная гипотермия изучена мало, хотя есть определенные перспективы использования ее антигипоксических свойств при тяжелом экзотоксическом шоке, а также в целях замедления летального синтеза при отравлениях метиловым спиртом, этилен гликолем, хлорированными углеводородами.

6. Гипербарическая оксигенация

Метод гипербарической оксигенации (ГБО) нашел широкое применение для лечения острых экзогенных отравлений, поскольку при этой патологии встречаются все основные типы и формы гипоксии.

При определении *показаний к проведению ГБО* первостепенное значение имеет стадия отравления. В токсикогенной стадии, когда токсичное вещество циркулирует в крови, ГБО может служить методом усиления естественных процессов детоксикации, но только в тех случаях, когда биотрансформация ядов происходит по типу окисления при непосредственном участии кислорода без образования более токсичных метаболитов (монооксид углерода, метгемоглобинообразующие вещества).

ГБО противопоказана в токсикогенной стадии отравлений ядами, биотрансформация которых протекает по типу окисления с летальным синтезом, что приводит к образованию более токсичных метаболитов (карбофос, этиленгликоль и т.д.).

Относительным противопоказанием к использованию ГБО при отравлениях является крайняя тяжесть состояния больных, связанная с развитием декомпенсированной формы экзотоксического шока, требующего проведения реанимационных мероприятий для коррекции основных показателей гемодинамики.

Рекомендуемая методика ГБО.

1. Перед началом сеанса рекомендуется сделать рентгенографию грудной клетки, определить показатели КОС, записать исходные ЭЭГ и ЭКГ, которые повторяют после сеанса.
2. Учитывая обычно тяжелое состояние больных

с отравлениями, компрессию и декомпрессию в барокамере проводят медленно (в течение 15 - 20 мин) с изменением давления, со скоростью 0,1 атм/мин.

3. Продолжительность пребывания больного под лечебным давлением (1,0 - 2,5 атм) - 40 - 50 мин в токсикогенной фазе и (0,3 - 0,5 атм) 60 - 100 мин в соматогенной фазе отравлений, осложненных постгипоксической энцефалопатией.

Клиническая эффективность ГБО как метода детоксикации наиболее ярко проявляется при раннем его применении для стимуляции процесса биотрансформации карбоксигемоглобина при отравлении угарным газом, мет- и сульфгемоглобина - при отравлении нитритами, нитратами и их производными. Одновременно происходит повышение насыщения кислородом плазмы крови и стимуляция его тканевого метаболизма, что носит характер патогенетической терапии.

4.3. Методы искусственной детоксикации

1. Методы разведения крови (инфузионная терапия).

Разведение крови (гемодилюция) для снижения концентраций в ней токсичных веществ давно применяется в практической медицине. Этой цели служат водная нагрузка (обильное питье) и парентеральное введение водно-электролитных и плазмозамещающих растворов. Последние особенно ценны при острых отравлениях, поскольку позволяют одновременно с гемодилюцией восстановить объем циркулирующей крови и создать

условия для эффективной стимуляции диуреза.

Среди плазмозамещающих препаратов наиболее выраженными детоксикационными свойствами обладают растворы сухой плазмы или альбумина, а также полимера глюкозы - декстрана, который может иметь различную степень полимеризации и соответственно различную молекулярную массу. Растворы декстрана с относительной молекулярной массой около 60000 (полиглюкин) используются в качестве гемодинамических средств, а с меньшей относительной молекулярной массой 30000- 40000 (реополиглюкин) как детоксикационное средство. Оно способствует восстановлению кровотока в капиллярах, уменьшает агрегацию форменных элементов крови, усиливает процесс перемещения жидкостей из тканей в кровеносное русло и, выделяясь через почки, усиливает диурез. Кроме реополиглюкина, к препаратам этой группы относятся полидез - 3% раствор поливинилового низкомолекулярного спирта (относительная молекулярная масса около 10000) в изотоническом (0,9%) растворе хлорида натрия; желатиноль - коллоидный 8% раствор пищевого желатина в изотоническом растворе хлорида натрия. Он содержит ряд аминокислот (глицин, метионин, цистин и др.). Относительная молекулярная масса составляет 20 000. Следует помнить, что в состав препарата входят аминокислоты, поэтому он противопоказан при токсической нефропатии.

Количество применяемых препаратов зависит от тяжести отравления и непосредственных целей их применения. Для детоксикации вводят внутривенно капельно 400-1000 мл в сутки, при явлениях экзотоксического шока до 2000 мл. Длительное применение препаратов декстрана (более 3 суток подряд) опасно из-за возможного развития осмотического нефроза.

Оценка эффективности инфузионной терапии как метода искусственной детоксикации затруднена, так как она редко применяется отдельно от других методов. Обычно инфузионная терапия служит основой для последующего использования форсированного диуреза, методов диализа или сорбции, поэтому непосредственным критерием ее лечебного действия является улучшение гемодинамических показателей (АД, УОК, МОК, ЦВД) и КОС.

2. Операция замещения крови.

Операция замещения крови (ОЗК) при острых отравлениях широко применялась с 40-х годов по инициативе профессора О.С. Глозмана (Алма-Ата) и явилась первым методом активной искусственной детоксикации в клинической практике. Однако в настоящее время применение данного метода ограничено приказом Минздрава РФ от 25 ноября 2002 г. № 363.

Установлено, что для полного замещения крови реципиента кровью донора необходимо 10 - 15 л крови, то есть количество, в 2-3 раза превышающее объем циркулирующей крови, так как часть перелитой крови постоянно удаляется из организма при одновременно проводимом кровопускании. Однако, учитывая трудности в получении необходимого для операции большого количества крови и опасности иммунологического конфликта, в клинической практике ОЗК используется в гораздо меньших объемах (1500 - 2500 мл). При распределении токсичного вещества во внеклеточном секторе организма (14 л) ОЗК, проведенная в таком объеме, сможет удалить не более 10-15% яда, а при его распределении во всем водном секторе (42 л) - не более 5-7%.

Для ОЗК используют одногруппную, резус совместимую донорскую кровь различных сроков хранения в установленных инструкцией пределах. В клинике ОЗК проводится у больных с тяжелыми отравлениями различными токсичными веществами. Операцию осуществляют одномоментно непрерывно-струйным методом с использованием вено-венозных или вено-артериальных путей посредством катетеризации сосудов. Перед операцией проводят гемодилюцию с использованием 300 мл 5% раствора глюкозы и плазмозамещающих растворов (полиглюкин или гелофузин - 400 мл) для снижения гематокрита до 30-35%.

С целью выведения крови у пострадавшего производят венесекцию большой поверхности вены бедра, в которую центр и летально на 25-30 см вводят сосудистый катетер. Донорскую кровь переливают под небольшим давлением из аппарата Боброва через катетер в одну из кубитальных вен. Необходимо соблюдать строгое соответствие количества вводимой и выводимой крови. Скорость замещения обычно не превышает 40-50 мл/мин. Для предупреждения тромбирования катетеров вводят 5000 ЕД гепарина. При использовании донорской крови, содержащей цитрат натрия, внутримышечно вводят 10% раствор глюконата кальция по 10 мл на каждый литр переливаемой крови.

Эффективность ОЗК оценивается по клиническим данным и на основании результатов химико-токсикологических исследований, проводимых в динамике. Клиренс токсичных веществ при ОЗК эквивалентен скорости обмена крови, однако длительность операции и, следовательно, общее количество выделенного яда строго ограничены объемом реально замещенной крови.

Абсолютным показанием к ОЗК являются:

1. отравления веществами, обладающими непосредственным токсическим воздействием на кровь, вызывающими тяжелую метгемоглобинемию (более 50-60% общего гемоглобина),
2. нарастающий массивный гемолиз (при концентрации свободного гемоглобина более 10 г/л) и снижение холинэстеразной активности крови до 10-15%.

Существенными ***преимуществами ОЗК*** являются:

1. сравнительная простота этого метода, который не требует специальной аппаратуры,
2. возможность его применения в условиях любого стационара.

Противопоказанием к применению ОЗК являются:

1. выраженные гемодинамические нарушения (коллапс, отек легких),
2. осложненные пороки сердца,
3. тромбофлебиты глубоких вен конечностей.

Осложнениями ОЗК являются:

1. временная гипотония,
2. посттрансфузионные реакции,
3. умеренная анемия в послеоперационном периоде.

Осложнения в процессе проведения ОЗК во многом определяются клиническим состоянием больных к моменту операции. Большинство больных, у которых до операции не было выраженных гемодинамических расстройств, переносят ее удовлетворительно. При технически правильно проведенной операции уровень артериального давления остается стабильным или меняется в незначительных пределах. Технические погрешности в операции

(диспропорции в объеме вводимой и выводимой крови) приводят к временным колебаниям АД в пределах 15-20 мм рт.ст. и легко корректируются при постановлении нарушенного равновесия. Тяжелые гемодинамические нарушения (коллапс, отек легких) отмечаются во время ОЗК у больных с отравлениями на фоне экзотоксического шока.

Посттрансфузионные реакции (озноб, уртикарная сыпь, повышение температуры) чаще наблюдаются при переливании крови длительных сроков хранения (более 10 дней), использование которой с целью ОЗК противопоказано.

Одной из вероятных причин развития анемии после ОЗК является синдром «гомологичной крови», который носит иммунобиологический характер (реакция отторжения) и связан с массивной трансфузией крови от различных доноров.

3. Детоксикационный плазмаферез.

Метод *обменного плазмафереза* проводится с целью удаления токсичных веществ, находящихся в плазме крови.

Различные методики плазмафереза включают в себя: получение плазмы крови больного, ее замещение плазмозамещающими растворами (сухая плазма, альбумин; полиглюкин, гидроксиптилкрахмал и т.д.) или возвращение в организм больного полученной плазмы после ее очищения различными способами искусственной детоксикации (диализ, фильтрация, сорбция). Последнее в настоящее время считается более предпочтительным, поскольку дает возможность избежать значительной потери белков, ферментов, витаминов и других биологически важных ингредиентов плазмы больного, неизбежной при обменном плазмаферезе.

Этапы плазмафереза:

1. первый этап плазмафереза - сепарация плазмы с помощью центрифуги,
2. второй этап - возвращение форменных элементов крови в организм больного,
3. третий этап - переливание больному плазмозамещающих растворов или очищенной плазмы.

При использовании специальных аппаратов для плазмафереза (например, «Celltrifuge» фирмы «Amicon», США) второй и третий этапы могут быть совмещены, а плазма больного перед переливанием перфузируется через диализатор аппарата «искусственная почка» или колонку- детоксикатор с сорбентом.

Детоксикационный эффект плазмафереза зависит от объема очищаемой плазмы, который должен составлять не менее 1,0-1,5 объема циркулирующей плазмы больного. Кроме того, определенное значение имеет достаточно высокая скорость детоксикации, во многом определяющая клиренс токсичных веществ. Учитывая эти обстоятельства, приходится констатировать, что метод обменного плазмафереза, проводимый ручным способом с помощью центрифуги и плазмозамещающих средств, не может конкурировать по своей эффективности с современными методиками плазмосорбции или плазмодиализа. В этом отношении плазмаферез даже уступает ОЗК, поскольку многие токсичные вещества (мышьяк, нейролептики и т.д.) могут сорбироваться на поверхности эритроцитов и возвращаться в организм после сепарации крови.

К достоинствам обменного плазмафереза следует отнести:

1. широкую доступность,

2. гораздо меньшую опасность иммунологических конфликтов, чем при операции ОЗК,

3. отсутствие отрицательного воздействия на гемодинамические показатели больного.

Показанием к использованию метода обменного плазмафереза служат явления эндотоксикоза при острой печечно-почечной недостаточности токсической этиологии, развивающиеся обычно в соматогенной фазе острых отравлений гепато- и нефротоксическими ядами, при отсутствии возможностей проведения других более эффективных методов искусственной детоксикации.

В токсикогенной фазе острых отравлений эффективность обменного плазмафереза, по экспериментальным и клиническим данным, примерно соответствует ОЗК и намного уступает другим способам искусственной детоксикации.

4. **Операция раннего гемодиализа**

Гемодиализ, проводимый в ранней токсикогенной фазе острых отравлений с целью выведения из организма токсичных веществ, вызвавших эти отравления, получил название **раннего гемодиализа**.

Эффективность раннего гемодиализа обусловлена, прежде всего, способностью токсичного вещества к свободному прохождению из крови через поры полупроницаемой мембраны диализатора в диализирующую жидкость. Для этого токсичное вещество должно удовлетворять условиям, определяющим его диализабельность (водорастворимость, $MM < 5000 D$).

В клинической практике в настоящее время **ранний гемодиализ применяется** при:

1. тяжелых отравлениях барбитуратами,

2. соединениями тяжелых металлов, мышьяка,
3. дихлорэтаном,
4. метиловым спиртом,
5. этиленгликолем,
6. ФОИ,
7. хинином,
8. рядом других водорастворимых веществ, имеющих низкую или среднемолекулярную массу.

При этом наблюдаются значительное снижение концентрации токсичных веществ в крови, превосходящее таковое при консервативной терапии, и улучшение клинического состояния больных. В результате удается предотвратить развитие тяжелых осложнений со стороны жизненно важных систем и органов, являющихся наиболее частой причиной летальных исходов в соматогенной фазе отравлений.

Общепринятыми *показателями эффективности раннего гемодиализа* при лечении острых отравлений являются следующие:

1. степень и скорость снижения концентрации токсичного вещества в крови;
2. количество токсичного вещества в диализирующем растворе;
3. данные расчета клиренса (мл/минуту).

Эти показатели обусловлены не только свойствами диализируемых токсичных веществ, но и конструктивными особенностями различных моделей аппарата «искусственная почка». Так, при использовании современных аппаратов марки Фрезениус-4000 клиренс барбитуратов составляет 60-120. мл/мин, клиренс дихлорэтана - около 40 мл/мин, метилового спирта -

около 150 мл/мин. При применении современных диализаторов («Hemoflow» и др.) клиренс увеличивается на 30%.

Эффективность раннего гемодиализа во многом определяется возможностью его использования в качестве экстренного мероприятия неотложной помощи.

Подключение аппарата у больных с острыми отравлениями производится способом артерия - вена с помощью предварительно вшитого артериовенозного шунта в нижней трети одного из предплечий.

Противопоказанием к проведению операции раннего гемодиализа с помощью указанного выше аппарата «искусственная почка» является стойкое падение АД ниже 80-90 мм рт.ст.

Показания к проведению гемодиализа. В клинической практике операция раннего гемодиализа получила наиболее широкое применение при отравлениях барбитуратами: за 1 ч гемодиализа из организма выводится столько же барбитуратов, сколько самостоятельно выделяется с мочой за 25-30 часов. В процессе гемодиализа формируется определенная зависимость между динамикой клинических данных и концентраций ядов в крови.

1. *Положительная клиническая динамика, сопровождающаяся выраженным снижением концентрации ядов в крови.* В таких случаях клиническое улучшение, безусловно, связано со степенью очищения организма от ядов. Необходимым условием высокой степени очищения является раннее применение гемодиализа в течение первых 2-3 ч с момента отравления, когда еще не закончено распределение всей дозы принятого яда по рецепторам токсичности.

2. *Положительная клиническая динамика, при которой параллельного снижения концентрации ядов в крови не происходит.*

У некоторых больных этой группы через 1-5 часов после окончания гемодиализа наблюдается некоторое ухудшение клинического состояния и параллельно отмечается небольшое повышение концентрации ядов в крови. Это связано с продолжающимся всасыванием этих ядов из желудочно-кишечного тракта или уравниванием их концентрации в крови с концентрацией в тканях организма. В этих случаях показано повторное проведение гемодиализа до полного выведения ядов из организма или значительного улучшения состояния больного. Подобная ситуация создается при более позднем применении гемодиализа (через 4-6 часов после отравления).

3. *Заметное снижение концентрации ядов в крови без выраженной положительной клинической динамики.* Это объясняется глубоким поражением ЦНС, развивающимся в результате предшествующего гемодиализу длительного коматозного состояния (например, при отравлениях барбитуратами или наркотическими веществами), которое вызывает отек мозга и ею прижизненную гибель. Такие осложнения возникают при использовании гемодиализа спустя 20 часов и более после отравления.

Эффективность гемодиализа. Применение гемодиализа в 1-е сутки после отравления приводит к выздоровлению 70% больных, а в более поздние сроки - только 25%. При отравлениях фенотиазинами и бензодиазепинами (либриум) гемодиализ малоэффективен вследствие крайне слабой диализируемости препаратов. Повышение клиренса этих веществ возможно только в случае использования методов гемофильтрации или гемодиофильтрации. В последнее время получены убедительные

данные об эффективности раннего гемодиализа - в первые 4-6 ч острого отравления ФОИ. Например, клиренс карбофоса составляет около 35 мг/мин, хлорофоса - 48 мл/мин, метафоса - 30 мл/мин. Гемодиализ дает значительный лечебный эффект и при более позднем его применении (на 2-3-и сутки) при низкой активности холинэстераз. Это связано с возможностью выведения из организма метаболитов ФОИ, которые не могут быть обнаружены в крови вследствие недостатков существующей методики газохроматографического анализа.

Кроме перечисленных выше видов острых отравлений, операция раннего гемодиализа *рекомендуется при отравлениях* другими токсичными веществами и лекарственными средствами:

- а) суррогатами алкоголя,
- б) изониазидом,
- в) салицилатами,
- г) сульфаниламидами,
- д) соединениями тяжелых металлов, мышьяка, лития, магния

т.д.

5. Детоксикационная гемосорбция

Гемосорбция — адсорбция чужеродных веществ крови на поверхности твердой фазы сорбента.

Этот метод является как бы искусственным моделированием процесса адсорбции ядовитых веществ, который протекает на макромолекулах организма и представляет собой один из важнейших механизмов естественной детоксикации (Таблица 9).

Таблица 9.

Эффективность применения гемосорбции для лечения острых отравлений в токсикогенной фазе

Токсичные вещества, вызвавшие отравление	Клиническая эффективность
<i>Медикаменты психотропного действия:</i>	
Барбитураты	+++
бензодиазепины	+++
фенотиазины	+++
амитриптилин	+++
атропин	+++
<i>Фосфорорганические соединения:</i>	
карбофос	+++
метафос	+++
хлорофос	+++
<i>Алкоголь и его суррогаты</i>	
метиловый спирт	+++
этиленгликоль	+++
дихлорэтан	+
<i>Алкалоиды:</i>	
хинин	+++
пахикарпин	+++
сердечные гликозиды	+++
Примечание + слабая клиническая эффективность; +++ высокая клиническая эффективность.	

Операцию *гемосорбции* проводят с помощью *детоксикатора* - передвижного аппарата с перфузионным насосом и набором колонок

с объемом заполнения от 50 до 350 см³. Подключение аппарата к кровеносной системе больного производят через артериовенозный шунт, либо по веновенозному экстракорпоральному контуру кровообращения.

Эффективность операции оценивают по динамике клинического состояния больного и данным лабораторно-токсикологического исследования.

Количественная эффективность рассчитывается по величине клиренса. При необходимости сравнительной оценки сорбционной емкости различных сорбентов подсчитывают процент элиминации ядов. Этот показатель указывает количество сорбированного вещества в процентах к исходному уровню в данный момент перфузии.

Методика. В зависимости от тяжести состояния больных и скорости снижения концентрации токсичного вещества в крови производится от 1 до 3 подключений колонок с продолжительностью гемоперфузии при каждом подключении от 15 до 30 мин для естественных сорбентов и до 1-1,5 ч - для синтетических. Скорость перфузии может варьировать от 50 до 250 мл/мин. За один сеанс гемосорбции для полного выведения токсичного вещества из организма необходимо перфузировать 1,0-5 объема циркулирующей крови больного (5-7 л). Значения клиренса, рассчитанные для различных токсичных веществ, составляют от 40 до 283 мл/мин, что значительно превышает величину клиренса при операции гемо- и перитонеального диализа (10 - 120 мл/мин).

Общий лечебный эффект операции гемосорбции как метода искусственной детоксикации организма при острых отравлениях складывается из трех основных факторов:

1. этиоспецифического, связанного с удалением из крови

токсичного вещества (в частности, его свободной, не связанной с белками фракции);

2. патогеноспецифического, заключающегося в извлечении из крови патогенетически значимых для данного токсикоза эндогенных токсичных веществ (мочевины, креатинина, билирубина и т.д., в том числе «средних молекул»);

3. неспецифического, направленного на улучшение реологических свойств крови и микроциркуляции, что необходимо для быстрого освобождения тканей от токсичных веществ.

Улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови происходит благодаря тому, что после операции гемосорбции уменьшается количество низкостойких эритроцитов и тромбоцитов, увеличивается фибринолитическая активность плазмы, снижается содержание фибриногена.

Осложнения операции гемосорбции обычно связаны с нарушением методики подготовки сорбента и проведения гемоперфузии, неправильным выбором показаний, недостаточной предоперационной подготовкой больного. Они разделяются на три основные группы: гемодинамические, нейровегетативные и иммунологические.

1. **Гемодинамические осложнения** связаны в основном с ранней (в первые 5-7 мин гемоперфузии) или поздней (после окончания операции) гипотонией, в патогенезе которой лежит относительная гиповолемия вследствие реакции централизации кровообращения в ответ на кровотечение в дополнительный контур перфузии, создаваемый колонкой-детоксикатором и кровопроводящими путями аппарата, а также сорбцией эндогенных катехоламинов, поддерживающих необходимое периферическое

сосудистое сопротивление.

2. **Нейровегетативные осложнения** связаны с раздражающим действием на эндovasкулярные рецепторы мелких частичек сорбентов, проникающих в кровоток при гемоперфузии, а также продуктов деструкции клеток крови и белков, в определенной степени неизбежной при прямом контакте крови с поверхностью твердой фазы.

3. **Иммунологические осложнения** зависят от количества сорбированных иммуноглобулинов и индивидуальной способности организма к их быстрой компенсации в условиях более или менее длительной гемоперфузии, а также общей иммунодепрессии, связанной с влиянием самой химической травмы, оказывающей большое «стрессовое» влияние на иммунную систему.

При использовании синтетических сорбентов наблюдается наименьшее число осложнений, поскольку они отличаются меньшей кинетикой сорбции и соответственно меньшим агрессивным влиянием на кровь. Однако при тяжелых формах острых отравлений в целях ускорения процесса детоксикации и снижения необходимого объема гемоперфузии предпочтительнее использование естественных сорбентов при соблюдении всех известных правил профилактики возможных осложнений.

Для снижения агрессивного влияния естественных сорбентов на кровь используются три основных вида **профилактических мероприятий**:

1. гемодилюция,
2. аутопокрытие,
3. покрытие сорбента лекарственными препаратами, снижающими возможность извлечения из крови необходимых

для поддержания гомеостаза веществ.

Гемодилюция проводится перед операцией с помощью внутривенного введения электролитных и плазмозамещающих растворов для снижения гематокрита на 30-35%.

Метод аутопокрытия применяется с целью повышения тромборезистентных свойств сорбента и его сорбционной емкости с помощью перфузии через сорбент специального защитного раствора (5 мл крови + 500 мл 0,85% раствора NaCl) с добавлением 5000 ЕД гепарина. При неустойчивой гемодинамике в защитный раствор добавляют перед перфузией 30 мг преднизолона и 1-2 мл 0,1% раствора норадренапина (или адреналина и эфедрина).

Явления иммунодепрессии можно снизить с помощью ультрафиолетового облучения крови.

Основными противопоказаниями к операции гемосорбции являются:

1. стойкое падение артериального давления, особенно при снижении общего периферического сопротивления,
2. стойкое нарушение гомеостаза с явлениями фибринолиза, тромбоцитопении и анемии.

Таким образом, опыт клинического применения метода детоксикационной гемосорбции показывает, что эта операция обладает целым рядом **преимуществ** по сравнению с методами гемо- и перитонеального диализов. К ним относятся:

1. техническая простота выполнения,
2. высокая скорость детоксикации,
3. неспецифичность, то есть возможность эффективного использования при отравлениях препаратами, плохо или практически не диализирующимися в аппарате «искусственная почка»

(барбитураты короткого действия, фенотиазины, бензодиазепины и др.).

6. Метод энтеросорбции

Энтеросорбция считается наиболее доступным методом искусственной детоксикации.

В качестве сорбента используется активированный уголь, либо гелевые и жидкостные сорбенты в официальной дозировке. Удобнее вводить уголь в желудок сразу после его промывания через тот же зонд. Каких-либо других препаратов вместе с углем применять не следует, так как они неизбежно им сорбируются и инактивируются, снижая при этом сорбционную емкость угля по отношению к ядам. Применение энтеросорбции как самостоятельного метода детоксикации способствует дальнейшему снижению концентрации токсичного вещества в крови и улучшению клинического состояния больных.

Каких-либо *осложнений*, вызванных пероральным введением активированного угля, не отмечено.

Наибольшая эффективность энтеросорбции достигается при ее применении в первые 12 ч после отравления, особенно на догоспитальном этапе, где открывается возможность ее сочетанного использования вместе с гемосорбцией.

7. Физиогемотерапия

Термин «физиогемотерапия» объединяет все применяемые в клинической практике методы воздействия на систему крови физических факторов - лучевых, электромагнитных и т.д.

Наиболее доступным и хорошо изученным является метод

ультрафиолетовой физиогемотерапии (УФГТ).

Помимо известного бактерицидного действия, УФГТ оказывает определенное стимулирующее влияние на неспецифический фактор детоксикации. Установлено, что в результате строго дозированного квантового воздействия возрастает эквидистантность (пространственное разобщение) эритроцитов и тромбоцитов, что значительно улучшает реологические показатели крови и ее микроциркуляцию. Кроме того, повышается активность некоторых ферментов (пероксидаз и др.), насыщение крови кислородом и ее антиоксидантная активность, что также способствует стимуляции общей детоксикации организма.

В соматогенной фазе отравлений вследствие увеличения количества лимфоцитов и эозинофилов, метаболической активности фагоцитов и т.д. УФГТ крови служит целям профилактики и лечения инфекционных осложнений за счет стимуляции угнетенных иммунологических реакций.

Существуют две методики УФГТ крови: маятникообразная и проточная.

При ***маятникообразной методике*** аппарат соединяют с венозным катетером больного, для чего используют одноразовую систему для переливания крови. Кровь с помощью роликового насоса аппарата «Изольда», установленного для направления кровотока от пациента, пропускают через специальную плоскую кювету из кварцевого стекла с зазором между внутренними поверхностями, равным 1 мм, и максимальной площадью облучения 35 см². Облучение крови производится ртутной лампой. Площадь кюветы, открытой для облучения, можно варьировать в пределах 17,5-35,0 см², что дает возможность изменять облучение в диапазоне 150-220 Дж.

Облученная кровь из кюветы поступает во флакон, содержащий в качестве консерванта 50 мл изотонического раствора хлорида натрия с добавлением 5000 ЕД гепарина. Объем выводимой крови составляет 170-250 мл. После окончания забора крови насос аппарата переключают для работы в направлении к пациенту и кровь в процессе возврата в кровеносное русло облучают повторно. Общее время облучения составляет от 20 до 40 мин.

При выполнении *проточной методики* аппарат подключают к выходу из колонки-детоксикатора аппарата для гемосорбции, очищенную кровь облучают и по венозному каналу шунта Скрибнера возвращают в кровеносное русло.

В токсикогенной фазе обычно используют проточную методику УФГТ в сочетании с гемосорбцией, в соматогенной фазе для профилактики и лечения инфекционных осложнений применяют маятникообразную методику в течение 4-5 сеансов, проводимых через день.

Осложнения УФГТ в виде гипертермии, гемолиза, повышения артериального давления и т.д. наблюдаются только при передозировке облучения.

Противопоказанием являются гемолиз и нарушение гемостаза, не позволяющие применять гепарин, а также общесоматические расстройства (гипертония, онкологические заболевания и т.д.).

Выраженным лечебным воздействием обладает *лазерная физиогемотерапия (ЛГТ)*, проводимая по указанной выше методике. Обязательным условием достижения лечебного эффекта является адекватное дозирование энергии облучения в интервале 12-24 Дж. В отличие от УФГТ лазерное облучение позволяет нормализовать процессы перекисления липидов в крови и повысить кислородное

снабжение тканей.

В общем детоксикационный эффект лучевой физиогемотерапии связан со стимуляцией иммунной системы, особенно метаболической активности нейтрофилов; повышением активности цитохрома Р-450; влиянием на структуру поверхности клеточных мембран со «сдуванием» подмембранных компонентов, включая метаболиты ксенобиотиков. Это служит основанием для применения лазерной физиогемотерапии при среднетяжелых лекарственных отравлениях в качестве дополнительного метода, стимулирующего процессы естественной детоксикации организма.

Метод *электромагнитной физиогемотерапии (ЭМГТ)* более эффективно корректирует показатели гемореологических свойств крови. Это проявляется в первую очередь значительным снижением агрегации эритроцитов и тромбоцитов, что способствует восстановлению микроциркуляции крови и усилению кровоснабжения тканей, в том числе сердечной мышцы, и улучшению общего состояния гемодинамики, часто нарушенного при тяжелых отравлениях. Продолжительность процедуры - 1 ч, в течение которого перфузируется через шунт (самотеком или с помощью насоса) 3-6 л крови. Это позволяет также увеличить клиренс токсичных веществ при гемосорбции или гемодиализе за счет улучшения текучести крови на поверхности детоксикаторов.

8. Химиогемотерапия

Теоретические основы химиогемотерапии острых отравлений связаны с возможностью моделировать естественные процессы окисления ксенобиотиков, преимущественно ферментативные, с помощью непрямого их окисления гипохлоритом натрия (NaClO),

который постоянно присутствует в организме в составе химических компонентов лейкоцитарной системы фагоцитоза. Он активно взаимодействует с элементами крови, белками, клетками, аминокислотами, липопротеинами и пр., а также с различными ксенобиотиками, усиливая их биотрансформацию.

Для окисления ксенобиотиков лучшие результаты дает применение 0,06% раствора гипохлорита натрия (ГХН), который в количестве 400 мл вводят внутривенно капельно в течение 30-40 мин в токсикогенной стадии острых отравлений веществами, биотрансформация которых происходит при окислении.

Наиболее яркий лечебный эффект изолированного применения ГХН наблюдается при отравлениях метгемоглобинообразующими ядами (нитриты и нитраты), когда наступает быстрое снижение уровня метгемоглобина в крови. При отравлениях психофармакологическими препаратами (бензодиазепины, фенотиазины, лепонекс, димедрол и пр.) сочетание инфузий ГХН с гемосорбцией увеличивает их клиренс и значительно сокращает продолжительность токсической комы. При этом заметно уменьшаются явления ацидоза в крови и улучшается ее оксигенация. В соматогенной стадии отравлений ГХН применяется для профилактики респираторных осложнений при явлениях венозного застоя в легких, а также для лечения пневмонии.

Положительный эффект инфузий ГХН отмечается при лечении алкогольного делирия, когда наблюдается снижение уровня «средних молекул» в крови (на 20-25%) и других лабораторных показателей эндотоксикоза.

Противопоказанием к использованию ГХН являются острые отравления веществами, при окислении которых наблюдается

их токсикофикация по принципу «летального синтеза» (фосфорорганические инсектициды, метанол и пр.).

9. Сочетанное применение методов искусственной детоксикации

Этиоспецифический эффект методов искусственной детоксикации может быть увеличен при сочетанном их применении, когда тотальный клиренс токсичного вещества возрастает соответственно влиянию каждого из одновременно или последовательно применяемых способов детоксикации.

При пероральных отравлениях наиболее эффективным является одновременное применение методов сорбции или диализа и длительного зондового промывания кишечника. Это позволяет осуществлять длительную и непрерывную детоксикацию на протяжении всей токсикогенной фазы отравления, что особенно важно при депонировании ядов в кишечнике, как это бывает при отравлении ФОН, снотворными препаратами и т.д.

Сочетание кишечного лаважа, перитонеального диализа и гемосорбции при последовательном их применении рекомендуется *при выраженном экзотоксическом шоке*, поскольку тяжелые гемодинамические нарушения являются противопоказанием для раннего использования гемосорбции. При такой ситуации важным является также применение вспомогательного искусственного кровообращения.

Лечение тяжелых отравлений требует сочетанного использования методов физио- и химиотерапии по следующему алгоритму, обеспечивающему наилучшие клинические результаты.

1. Вначале проводится магнитная гемотерапия (МГТ)

для коррекции реологических свойств крови,

2. затем гемосорбция (ГС) или методы диализа (ГД, ПД, КП),

3. в заключение - ультрафиолетовая гемотерапия (УФГТ) с целью необходимой иммунокоррекции и лазерная гемотерапия (ЛГТ) для устранения нарушений в системе перекисления липидов и антиоксидантной защиты.

Сочетание МГТ и инфузий ГХН в процессе гемосорбции приводит к повышению интенсивности сорбции «средних молекул» на 35-45%.

Темп выведения психотропных препаратов закономерно возрастает ***при сочетании МГТ и УФГТ с ЛГТ и инфузией ГХН***, так как эти препараты более активно поступают из тканей в кровь под влиянием МГТ, где активно окисляются с помощью ГХН и удаляются в процессе ГС.

Таким образом, выбор метода должен проводиться с учетом:

1. физико-химических свойств токсичных веществ,
2. концентрации их в крови,
3. клинической картины отравления,
4. степени проявлений экзотоксического шока,
5. возможных отрицательных влияний метода на деятельность сердечно-сосудистой системы.

7.4. Антидотная (фармакологическая) детоксикация

1. Особенности антидотной терапии при острых отравлениях

Подробное изучение процессов токсикокинетики химических веществ в организме, путей их биохимических превращений и реализации токсического действия позволило в настоящее время более реально оценить возможности антидотной терапии и определить ее значение в различные периоды острых заболеваний химической этиологии.

1. Антидотная терапия сохраняет свою эффективность только в ранней токсикогенной фазе острых отравлений, длительность которой различна и зависит от токсико-кинетических особенностей данного токсичного вещества. Наибольшая продолжительность этой фазы и, следовательно, сроков антидотной терапии отмечается при отравлениях соединениями тяжелых металлов (8-12 суток), наименьшая - при воздействии на организм высокотоксичных и быстро метаболизируемых соединений, например, цианидов, хлорированных углеводов и др.

2. Антидотная терапия отличается высокой специфичностью и поэтому может быть использована только при условии достоверного клинико-лабораторного диагноза данного вида острой интоксикации. В противном случае, при ошибочном введении антидота в большой дозе, может проявиться его токсическое влияние на организм (Таблица 10).

Таблица 10.

**Основные лекарственные препараты для специфического
(антидотного) лечения острых отравлений токсичными
веществами**

Наименование антидота	Виды токсичных веществ
Алкоголь этиловый (30 % раствор внутрь, 5 % - в вену)	Метиловый спирт, этиленгликоль
Анексат (300 мкг)	Бензодиазепины
Амилнитрит	Синильная кислота (цианиды)
Атропина сульфат (0,1 % раствор)	Фосфорорганические инсектициды карбофос, хлорофос, метафос и др.), сердечные гликозиды, клофелин
Ацетилцистеин (20 % раствор)	Парацетамол
Витамин В ₆ (5 % раствор)	Изониазид, фтивазид, ПАСК
Десфераль (14 мг/кг/ч)	Железо
Дипироксим (15 % раствор)	Фосфорорганические инсектициды
Диэтиксим (10 % раствор)	Фосфорорганические
Гипербарическая оксигенация	Угарный газ
Глюкагон (30 мкг/кг)	Бета-адреноблокаторы
Липоевая кислота (20—30 мг/кг в сутки)	Грибной яд бледной поганки
Метиленовый синий (1 % раствор)	Метгемоглобинообразователи (анилин, нитриты, нитраты и др.)
Налоксон (0,5 % раствор)	Препараты опия (морфин, промедол, кодеин)
Натрия гидрокарбонат (4 % раствор)	Кислоты
Натрия тиосульфат (30 % раствор)	Соединения тяжелых металлов и мышьяка
Натрия нитрит (1 % раствор)	Синильная кислота (цианиды)
Протамина сульфат (1 % раствор)	Гепарин
Сыворотка специфическая антитоксическая	Укусы змей, насекомых
Уголь активированный (10 г внутрь)	Неспецифический сорбент медикаментов, растительных ядов
Унитиол (5 % раствор)	Соединения тяжелых металлов и мышьяка (ртуть, свинец)
Физостигмин, аминостигмин (0,1% раствор)	Амитриптилин, атропин, димедрол

3. Эффективность антидотной терапии значительно снижена в терминальной стадии острых отравлений при развитии тяжелых нарушений системы кровообращения и газообмена, что требует одновременного проведения необходимых реанимационных мероприятий.

Основные виды противоядий

Среди многочисленных лекарственных средств, предложенных разными авторами в разное время в качестве специфических противоядий (антидотов) при острых отравлениях различными токсичными веществами, можно выделить 4 основные группы.

1. *Химические (токсикотропные) противоядия. Среди них можно выделить:*

а) противоядия, оказывающие влияние на физико-химическое состояние токсичного вещества в желудочно-кишечном тракте (химические противоядия контактного действия: ТУМ, антидот металлов, антидот Стржижевского и др.).

б) противоядия, осуществляющие специфическое физико-химическое взаимодействие с токсичным веществом в гуморальной среде организма (химические противоядия парентерального действия). К этим препаратам относятся тиоловые соединения (унитиол, мекапид), применяемые для лечения острых отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка, и хелеобразователи (соли ЭДТА, тетацин) для образования в организме нетоксичных соединений - хелатов с солями некоторых металлов (свинца, кобальта, кадмия и др.).

2. **Биохимические противоядия (токсико-кинетические)**, обеспечивающие выгодное изменение метаболизма токсичных веществ в организме или направления биохимических реакций, в которых они участвуют, не влияя на физико-химическое состояние самого токсичного вещества. Среди них наибольшее клиническое применение в настоящее время находят реактиваторы холинэстеразы (оксимы) - при отравлениях фосфорорганическими веществами (ФОВ), метиленовая синь - при отравлениях метгемоглобинообразователями, этиловый алкоголь - при отравлениях метиловым спиртом и этиленгликолем, антиоксиданты - при отравлениях четыреххлористым углеродом.

3. **Фармакологические противоядия (симптоматические)**, обеспечивающие лечебный эффект вследствие фармакологического антагонизма, действуя на те же функциональные системы организма, что и токсичные вещества. В клинической токсикологии наиболее широко используется фармакологический антагонизм между атропином и ацетилхолином при отравлениях ФОВ, между прозерпином и пахикарпином, анексатом и бензодиазепином, налоксоном и опиатами. Их применение позволяет купировать многие опасные симптомы отравления перечисленными препаратами, но редко приводит к ликвидации всех симптомов интоксикации, так как указанный антагонизм обычно оказывается неполным. Кроме того, препараты - фармакологические антагонисты в силу их конкурентного действия должны применяться в достаточно больших дозах, превышающих концентрацию в организме данного токсичного вещества.

4. **Антитоксическая иммунотерапия** получила наибольшее распространение для лечения отравлений животными

ядами при укусах змей и насекомых в виде антитоксической сыворотки (противозмеиная, противокаракуртовая и т.д.). Общим недостатком антитоксической иммунотерапии являются ее малая эффективность при позднем применении (через 3-4 часа после отравления) и возможность развития у больных анафилаксии

2. Особенности антидотной терапии при подострых и хронических отравлениях

Применение методов детоксикации при подострых и хронических отравлениях имеет свои характерные особенности, которые зависят от своеобразных условий формирования данной патологии.

1. Выведение из организма токсичных веществ крайне затруднено, так как при хронических отравлениях обычно наблюдается депонирование их в органах и тканях, то есть их прочная связь со структурами клеток. При этом наиболее распространенные методы ускоренного очищения организма, также как гемодиализ и гемосорбция, оказываются малоэффективными и антидотная терапия становится основным способом детоксикации.

2. Основное место в лечении хронических отравлений занимает применение лекарственных препаратов, воздействующих на поступивший в организм ксенобиотик и продукты его метаболизма, то есть своеобразная химиотерапия, имеющая основным объектом своего воздействия токсический агент.

В составе средств химиотерапии следует выделить две основные группы:

- ♦ специфические средства антидотной детоксикации
- ♦ препараты для неспецифической патогенетической

и симптоматической терапии.

К первой группе относятся комплексообразующие соединения - соли аминокислот (тетрацин, пентацин), эффективные при отравлениях свинцом, марганцем, никелем, кадмием, и соли аминокислот (фосфоцин и пентафосцин), ускоряющие выведение бериллия, урана, свинца. Кроме того, указанные выше дитиолы (унитиол, сукцимер, D-пеницилламин) проявляют свои защитные свойства при хронических отравлениях ртутью, мышьяком, свинцом, кадмием. Действие всех комплексообразующих соединений основано на избирательной способности хелатировать (захватывать) и удалять в связанном виде с мочой многие металлы и металлоиды. Эти соединения применяют длительно (1-2 месяца) повторными курсами, что ведет к уменьшению содержания токсичных веществ в организме и исчезновению симптоматики отравления.

Ко второй группе относятся многочисленные лекарственные средства, широко применяемые для общей дезинтоксикационной терапии при различных заболеваниях. Так, курсы лечения аскорбиновой кислотой уменьшают проявление токсического действия некоторых металлов - свинца, хрома, ванадия; витаминами группы В с глюкозой - хлорированных углеводов и т.д. При марганцевой интоксикации, протекающей с синдромом паркинсонизма, успешно применяется 2-ДОФА, в результате усиливается образование норадреналина, нормализуются мышечный тонус, походка, речь.

Особенностью клинического применения этих лекарственных средств является необходимость их длительного использования повторными курсами.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Бадюгин, ИС. Экстремальная токсикология: Практическое руководство / И.С. Бадюгин ; Под ред. Е.А. Лужникова. - М : ГЭОТАР-Медиа, 2006.
2. Линг Л.Дж., Кларк Ричард Ф., Эриксон Тимоти Б., Трестрейл Ш Джон Х. Секреты токсикологии/Пер. с англ. — М.- СПб.: "Издательство БИНОМ" — "Издательство "Диалект", 2006. — 376 с., ил.
3. Лужников, Евгений Алексеевич. Клиническая токсикология / Е.А. Лужников, Г.Н. Суходолова. - Изд. 4-е, перераб. и доп. - М : МИА, 2008. - 576 с.
4. Неотложная клиническая токсикология: (руководство для врачей) / Под ред. Е.А. Лужникова. - М : МЕДПРАКТИКА-М, 2007. - 608с.
5. Общая токсикология: Руководство для врачей / Под ред. А.О. Лойта. - СПб: ЭЛБИ, 2006. - 224с.