

# Содержание

Предисловие .....	3
Глава I. Синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) при неотложных состояниях .....	4
Глава II. Синдром острой печеночно-почечной недостаточности .....	10
Глава III. Эндогенная интоксикация при острой хирургической патологии .....	28
СЭИ при распространенном перитоните .....	33
СЭИ при остром панкреатите .....	31
СЭИ при обтурационной желтухе .....	77
Глава IV. СЭИ при обширной деструкции мягких тканей .....	88
Глава V. СЭИ при использовании медикаментов .....	102
Глава VI. Эндогенная интоксикация при острых отравлениях .....	108
СЭИ при острых отравлениях техническими жидкостями .....	110
СЭИ при отравлении ядовитыми грибами .....	121
Глава VII. Методы детоксикации и коррекции гомеостаза при СЭИ .....	142
Консервативные методы детоксикации .....	144
Активные методы детоксикации .....	162
Заключение .....	162
Приложение I .....	162
Приложение II .....	162
Условные обозначения .....	162
Список литературы .....	162

## **Глава I**

### **СИНДРОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ (СЭИ) ПРИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ**

#### **Понятие эндотоксикоза**

При острых хирургических заболеваниях, травме, отравлениях и др. патологиях воспалительные и деструктивные процессы вызывают усиление протеолиза, способствуют образованию биологически активных метаболитов различной молекулярной массы, оказывающих сложное влияние на обмен веществ, как в самом очаге повреждения, так и во всем организме. Продукты нарушенного обмена, активные ферменты внутриклеточных органелл, медиаторы воспаления, тканевые гормоны, бактериальные экзо- и эндотоксины приводят к повышению сосудистой проницаемости, активации процессов перекисного окисления липидов и каллекреин-кининовой системы, нарушению агрегатного состояния крови. Изменения гистогематического и лимфатического барьеров на фоне нарушенной микроциркуляции и тканевой гипоксии способствуют проникновению биологически активных метаболитов во внутриклеточный сектор жизненно важных органов с развитием функциональных нарушений, в виде острой сердечно-сосудистой, дыхательной и печеночно-почечной недостаточности. Одновременно токсические метаболиты угнетают гемопоэз и репаративные процессы в поврежденных тканях, подавляют защитные системы организма — монооксигеназную и иммунную (схема 1).

### Эндогенные токсические метаболиты

Качественный и количественный составы эндогенных токсинов определяют следующие факторы:

*Вид патологического процесса* — воспаление, травма (механическая, ожоговая, химическая), обтурация протоков экскреторных органов, ишемия внутренних органов и тканей вследствие тромбоза или эмболии магистрального сосуда, острое отравление и др. Воспаление, как одна из защитных реакций организма, сопровождается многими неотложными состояниями. Повреждающий фактор активирует клетки эндотелия, лейкоцитов и тромбоцитов, что приводит к выделению селектинов E, L и P, обладающих высокими адгезивными свойствами. На активированном эндотелии происходит адгезия лейкоцитов, при этом общая реакция организма проявляется развитием каскада иммунных реакций. В крови определяются в повышенной концентрации биологически активные вещества: гистамин, серотонин, простагландины, брадикинин, комплемент C5a, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов и др. Лимфоциты, моноциты и макрофаги продуцируют многочисленные цитокины (интерликины, ИЛ): ИЛ-1, фактор некроза опухоли (ФНО; «кахектин» способный вызвать истощение), ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8. Под воздействием цитокинов в нейтрофильных лейкоцитах происходит «респираторный взрыв» заключающийся в резком, 10–15 кратном усилении окислительных процессов с образованием оксида азота. Контакт цитокинов с эндотелиальными клетками сосудов также приводит к выделению оксид азота. В физиологических условиях оксид азота несет регуляторную функцию: оказывает антимикробное действие (блокирует синтез ДНК), ингибирует адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, ингибирует активность ангиотензинпревращающего фермента, обеспечивает защиту организма от злокачественных новообразований. Но при патологии, в высокой концентрации оксид азота оказывает цитотоксическое действие. Это проявляется расслаблением гладкой мускулатуры сосудов с развитием гипотонии, инициированием процесса перекисного окисления липидов, нарушением окислительных процессов в митохондриях. При выраженном и стойком воспалительном процессе в организме происходит чрезмерное накопление биологически активных веществ. В результате их действия, длительно протекающая гиперреактивность,

сменяется гипореактивностью, а затем и ареактивностью, что проявляется нарастающей поливисцеропатией с развитием в тяжелых случаях полиорганной недостаточности.

*Морфологическая структура и функциональная направленность поврежденного органа или ткани, как изначальные факторы, обуславливающие специфику проявления СЭИ.* Эти проявления в схематическом варианте могут быть следующими: при заболеваниях и повреждении поджелудочной железы — гиперферментемия, при деструкции мышечной ткани — миоглобинемия и гиперкалиемия, при заболеваниях печени — гиперферментемия и гипербилирубинемия, при заболеваниях почек — гиперазотемия и гиперкалиемия, при аллергических реакциях — диспротеинемия с нарушением количества и процентного содержания циркулирующих иммунных комплексов и др.

*Вид заболевания и его клиническое течение.* По мере развития болезни и декомпенсации защитных систем организма, функциональная недостаточность того или иного органа постепенно переходит в полиорганную висцеропатию с развитием СЭИ. В организме происходит цепь патологических реакций с образованием и накоплением продуктов промежуточного обмена, различающихся по молекулярной структуре, биологической активности и физическим свойствам. Качественный и количественный составы эндотоксинов определяется видом заболевания, его клиническим течением. В крови больных в токсической концентрации определяются молекулы средней массы, аммиак, ацетальдегиды, ацетон, изопропанол, метил изоцианид, триметиламин, криоглобулины, липополисахариды, продукты деградации фибриноген-фибрина, скатол, гуанидины, фенолы, индол, меркаптаны и др.

*Наличие сопутствующей инфекции* — эндо- и экзотоксины грамотрицательных и грамположительных бактерий, анаэробов, патогенных грибов.

### Механизм развития СЭИ

Развитию СЭИ предшествует ряд патофизиологических процессов, конечным результатом которых является избыточное накопление в организме различных соединений, обладающих токсическими свойствами. Эти патологические процессы протекают,

## Глава IV

### СИНДРОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ОБШИРНОЙ ДЕСТРУКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Обширная деструкция мягких тканей, возникает при механической и ожоговой травмах, в результате поражения электрическим разрядом вольтовой дуги, при длительной ишемии, иммунной недостаточности в условиях физической нагрузки и т.п. Поступление из поврежденной ткани, главным образом из поперечнополосатой мускулатуры, в общий кровоток внутриклеточно содержащихся средне- и крупномолекулярных комплексов, миоглобина, ионов, тканевых гормонов и других биологически активных веществ приводит к развитию синдрома эндогенной интоксикации. Миоглобин играет наиболее значительную роль в патогенезе эндотоксикоза.

#### Этиология и патогенез травматического токсикоза

Несмотря на один и тот же источник токсемии — поврежденные мягкие ткани, этиофактор во многом определяет клинические особенности полиорганной патологии и проявления СЭИ. Различают следующие этиопричины в развитии травматического и ишемического некроза мягких тканей.

1. *Длительное сдавление мягких тканей.* В литературе известно как краш-синдром или синдром длительного сдавления (СДС). Эта патология наиболее часто развивается при массовом поражении населения во время стихийных бедствий, промышленных аварий, технологических катастроф, войн, бомбардировок и т.д. Длительное нахождение под обломками здания, укрытия, под обрушившейся горной породой в шахте и др. вызывает распространенные повреждения мягких тканей с последующим развитием СЭИ.

2. *Кратковременное раздавливание мягких тканей.* Среди больных с механической травмой в результате наезда автомобиля, удара движущегося транспорта, падения с высоты и т.п. у 3–5% пострадавших отмечаются обширные повреждения мягких тканей с развитием эндогенной интоксикации. Отличительной особенностью от СДС является мгновенное воздействие на пострадавшего. В этих случаях интоксикация обуславливает возникновение полиорганных изменений в организме, характеризующихся как проявление синдрома кратковременного раздавливания (СКР). Особенностью этого вида травмы являются ограниченные повреждения поверхностных и глубоких мышечных слоев, кожи, подкожной клетчатки, сосудов и нервов. Кровоизлияния и гематомы могут носить распространенный характер.

3. *Вынужденное положение пострадавшего,* приводящее к обширной деструкции мягких тканей. Патология в мягких тканях развивается у пострадавшего от сдавления весом собственного тела при его обездвиживании и невозможности изменить свое положение в течение длительного времени (более 2 часов). Заболевание носит название синдром позиционного сдавления (СПС) мягких тканей. Сдавление мягких тканей массой собственного тела также происходит у больных длительно находящихся в бессознательном состоянии в результате острого отравления алкоголем, угарным газом, при передозировке наркотических и психофармакологических средств. В состоянии атонической комы, при полной релаксации скелетной мускулатуры и гладких мышечных волокон сосудистой стенки даже небольшое по силе внешнее давление может сделать невозможным приток артериальной крови в конечность. Отягощающим фактором у этой категории больных является токсическое вещество, вызвавшее

отравление. Так, угарный газ, алкоголь, наркотические препараты и психофармакологические средства при их передозировке оказывают не только общий токсический эффект. Они избирательно угнетают внутриклеточные обменные процессы в мягких тканях, что в значительной степени снижает их резистентность относительно механического воздействия. Наиболее типичными повреждениями мягких тканей при острых экзогенных отравлениях являются следующие варианты: а) повреждения мышц верхней конечности и по контакту мышц грудной клетки, когда рука подвернута под туловище; б) распространенные повреждения мышц бедра и голени и по контакту в другой придавливающей конечности только в виде ограниченных участков; в) обширные повреждения задних групп мышц бедер, голени и мышц ягодичной области при длительном сидении на корточках или на жестком стуле.

Аналогичные изменения в мягких тканях спины и ягодичной области с развитием СПС могут возникнуть у реанимационных больных, длительно находящихся на ИВЛ в условиях миорелаксации, а также у длительно обездвиженных больных с черепно-мозговой или сочетанной травмой.

4. Длительная (более 6–8 ч) ишемия мягких тканей конечности, вследствие тромбоза, эмболии или ранении магистральной артерии. Длительная ишемия мягких тканей приводит к некрозу и деструкции клеток. Аналогичные изменения в тканях возникают после длительного (более 2 часов) наложения жгута на конечность для остановки кровотечения. Восстановление кровообращения в длительно ишемизированной конечности сопровождается поступлением миоглобина и других продуктов распада тканей в общий кровоток с развитием эндотоксемии. Клиническую картину заболевания характеризуют как синдром ишемии-реперфузии. Механическое повреждение и ишемия нервных стволов приводят к полной блокаде нервных импульсов, что клинически проявляется невозможностью выполнения активных движений и отсутствием чувствительности в поврежденной зоне.

Из механически и ишемически поврежденных миоцитов во внеклеточный сектор поступают продукты анаэробного метаболизма, некротоксины. Одним из таких соединений является донатор кислорода мышечный пигментный белок — миоглобин.

Миоглобин — железосодержащий кислородсвязывающий гемопротеид красного цвета с мономерной структурой и молекулярной массой 16700 дальтон, входит в состав клеток поперечнополосатых мышц и состоит из белка — глобина (включает 153 аминокислотного остатка) и небелковой части — гема (железопропорфиринового комплекса).

Основной функцией миоглобина является накопление кислорода в клетках мышц для последующего его использования в митохондриях при выработке энергии. Миоглобин обладает в 6–7 раз большим сродством к кислороду, чем гемоглобин, и высвобождает его только при очень низком  $pO_2$ , например при гипоксии. При разрушении мышечной ткани мышца теряет до 75% миоглобина и становится похожей на рыбе или белое мясо. По своей молекулярной структуре миоглобин в сравнении с гемоглобином (молекулярная масса 64000) довольно-таки легко преодолевает почечный фильтр. После фильтрации через стенки нефрона миоглобин в условиях кислой реакции мочи выпадает в просвете канальцев в виде зерен и глыбок, располагающихся на поверхности нефроцитов. По мере продвижения по системе нефронов из скоплений миоглобина формируются миоглобиновые цилиндры, закрывающие просвет дистальных канальцев. Миоглобинурийный нефроз клинически может проявляться от нефропатии легкой степени до развития острой почечной недостаточности.

Нефротоксический эффект миоглобина развивается с момента образования миоглобиновых слепков в почечных канальцах. В основе превращения миоглобина в кислый гематин заложены следующие механизмы: а) повышенная концентрация миоглобина в проксимальных канальцах (гломерулярная фильтрация миоглобина дозозависима от концентрации в крови); б) в кислой среде при pH 5,0 происходит преципитация гемсодержащего белка (миоглобина). Миоглобиновые слепки в канальцах становятся механическим препятствием для выведения из организма почечным путем избытка веществ, поступающих в общий кровоток из зон некроза: калия, магния, органических и неорганических фосфатов, креатина, нейтрального жира и др.

С восстановлением кровотока в магистральных сосудах и лимфотока в лимфатической системе, обмен жидкости и электролитов в зоне некроза мягких тканей и прилегающих к ней областях, в норме совершающийся по закону Старлинга, происходит беспорядочно. В условиях патологии, из-за утраты активности ферментных систем и АТФ, прекращаются естественные обменные процессы через клеточные мембраны. В отсутствии нейрогормональной регуляции обменных процессов между внеклеточной и внутриклеточной средами реакции обмена нейтральных и ионизированных молекул происходят по принципу диффузии в соответствии с градиентом их концентрации. В изменившихся условиях происходят значительные перемещения из клетки ионов  $K^+$ . В противоположном направлении, в клетку из интерстициального пространства и сосудистого сектора, поступают ионы  $Ca^{++}$  и  $Na^+$ . Цитолитическая перегрузка миоцитов ионом  $Ca^{++}$  активизирует нейтральные протеазы и фосфолипазы, которые, повреждая миофибриллы и фосфолипиды клеточных мембран, в еще большей степени усиливают процессы деструкции внутриклеточных структур (аутогенная фаза мионекроза).

Что касается жидкости, то в условиях повышенной сосудистой проницаемости, ее перемещение по секторам происходит в соответствии с показателями коллоидно-осмотического давления. В зоне некроза скелетных мышц образуется новое жидкостное пространство, заполнение которого ведет к снижению внутрисосудистого объема жидкости. Экстравазация может достигать 10 и более литров жидкости. Давление интерстициальной жидкости на окружающие ткани превышает 40–50 см вод. ст., что в еще большей степени нарушает микроциркуляцию и оказывает повреждающее действие на миоциты. Плазморея протекает с потерей циркулирующего в крови белка, обуславливает расстройство центральной гемодинамики и внутриорганной микроциркуляции, усиливает ишемическое повреждение травмированных мышц.

При дефиците внутрисосудистого объема жидкости в канальцах происходит усиленная реабсорбция натрия и воды. Снижение объема первичной мочи повышает внутриканальцевую концентрацию миоглобина. В условиях метаболического ацидоза и кислой реакции первичной мочи ускоряются процессы формирования миоглобиновых цилиндров, вызывающих обструкцию канальцев.

В зоне нарушенного кровообращения и микроциркуляции, расположенной в непосредственной близости с участками травматического (механического) некроза, из поврежденных лизосом миоцитов происходит освобождение активных ферментов, усиливающих специфическое действие протеолитических систем организма. В кровь дополнительно к продуктам миолиза поступают ишемические токсины: лактат (кислый метаболит анаэробного обмена), биологически активные вещества (гистамин, серотонин), брадикинин, органические и неорганические соединения и др.

Одним из механизмов патогенеза поливисцеропатии является гиперлипидемия.

Увеличение в крови содержания дезэмульгированного жира (ненасыщенных жирных кислот) нарушает микроциркуляцию в почках, печени, легких и сердечно-сосудистой системе. Заполнение дезэмульгированным жиром гломерулярных сосудов и канальцев не только предшествует, но и способствует образованию в почках миоглобинурийных цилиндров (схема 5).

### Клиника

При механической деструкции мягких тканей в клиническом течении заболевания и эндогенной интоксикации выделяют следующие периоды.

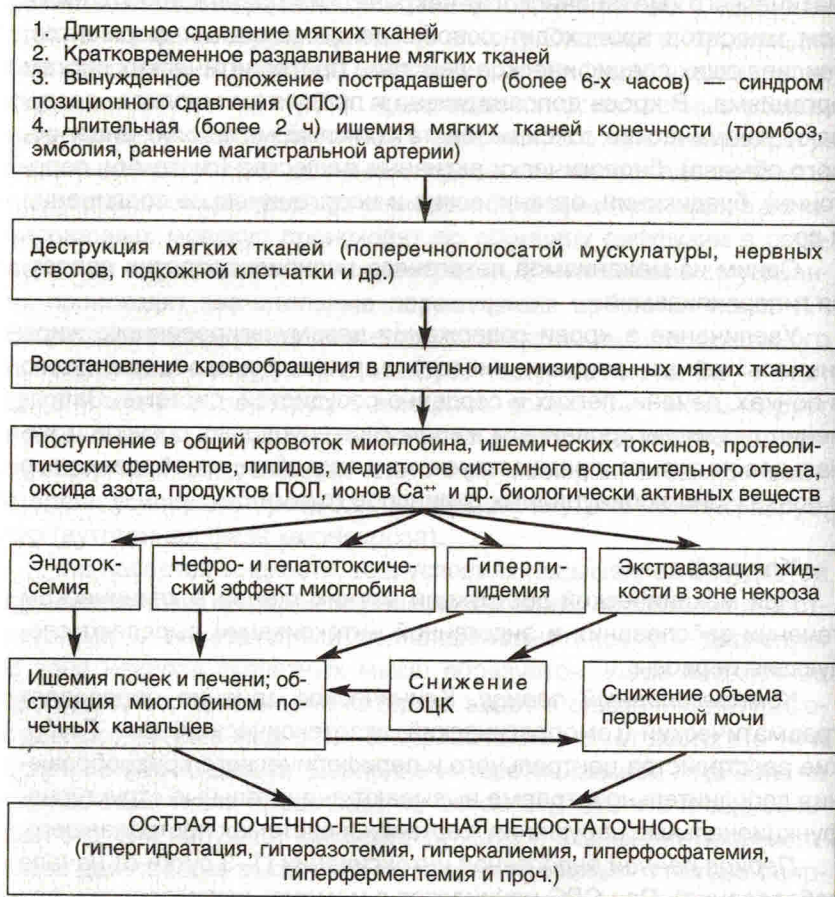
*Компрессионный период.* Клиническое течение определяет травматический (геморрагический, экзотоксический) шок. Глубокие расстройства центрального и периферического кровообращения дополнительно к травме вызывают значительные структурно-функциональные нарушения в органах и системах пострадавшего.

*Период ранней эндогенной интоксикации* (1–3 сутки от начала заболевания). При СДС начинается с момента декомпрессии, при СКР сразу после травмы и обусловлен поступлением в кровоток продуктов деструкции из поврежденной ткани. При обширных зонах деструкции возможно развитие эндотоксического шока.

*Период комбинированной эндогенной интоксикации* (продолжительность от 5 до 12 суток). Эндотоксикоз обусловлен не только продуктами разрушенных (сдавленных) тканей, но и метаболитами, вследствие недостаточной функции почек и печени (миоглобинурийный нефроз и пигментный гепатоз).

Схема 5

**Патогенез острой почечно-печеночной недостаточности при травматическом токсикозе**



*Период поздней эндогенной интоксикации* (продолжительность от 4 до 18 суток). Клинику заболевания определяет главным образом острая почечная или почечно-печеночная недостаточность.

*Период реконвалесценции* (продолжительность от 2 недель до 6 месяцев). В раннем периоде заболевания в зоне механической и ишемической деструкции мягких тканей, вследствие глубоких расстройств гемо- и лимфоциркуляции и повышенной сосудистой

проницаемости, развивается отек. Если патология касается конечности, то она значительно увеличивается в объеме, из-за напряжения тканей приобретает деревянистую плотность. Активные движения в конечности невозможны, пассивные резко ограничены. Чувствительность в пальцах отсутствует. В проксимальных отделах, где менее выражены отек и фасциальное напряжение, появляется болезненность. При СПС, в отличие от СДС и СКР, боль возникает с восстановлением сознания и не носит нестерпимого характера. В местах контакта с внешними сдавливающими предметами (участками тела при СПС) отмечаются трофические изменения в виде гиперемированных участков кожи, нередко с отслоением эпидермиса и образованием фликтен. Как показывают исследования, изолированная травма нижней конечности из-за выраженного мышечного массива вызывает более тяжелую интоксикацию, чем травма верхней конечности. Вовлечение в патологический процесс мышц и мягких тканей туловища в значительной степени усугубляет тяжесть заболевания из-за сниженной общей двигательной активности больного и вследствие дополнительного поступления токсинов в общий кровоток через многочисленные коллатерали. Критерием степени повреждения поперечно-полосатой мускулатуры служит концентрация миоглобина в биологических средах: крови, лимфе и моче. По данным исследований наиболее значительные концентрации миоглобина в крови отмечаются при СДС, достигающие 70 000–100 000 нг/мл (норма до 100 нг/мл). При СПС концентрация миоглобина колеблется в пределах 5 000–10 000 нг/мл и выше, при СКР она, как правило, не превышает 800 нг/мл.

При проведении ультразвуковых исследований в зоне деструкции мягких тканей выявляется увеличение толщины поврежденных мышц, «смазанность» эхографического рисунка с наличием зон пониженной эхоплотности. При исследовании этой зоны в режиме цветного картирования с оценкой кровотока на уровне мышечных артериальных ветвей отмечается изменение формы доплеровской кривой и повышение значений индекса резистентности. Исследования магистрального артериального и венозного кровотока конечностей у больных выявляет сдавление сосудов отеками мягкими тканями. Это проявляется значительным уменьшением диаметра артериальных и венозных сосудов в зоне