

Б.С.Шейман³, М.Г.Проданчук¹, М.О.Колесник⁴,
М.А.Георгіянц⁵, Н.А.Волошина², Г.І.Постернак⁶

ПЕРЕДУМОВИ ДЛЯ ЕФЕКТИВНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ ОТРУЄНЬ

¹Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя МОЗ України, Київ;

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ;

³Національна дитяча спеціалізована лікарня "Охматдит" МОЗ України, Київ; ⁴Інститут нефрології НАМН України, Київ; ⁵Харківська медична академія післядипломної освіти; ⁶Луганський державний медичний університет

В статті наведено параметри токсикокинетики отруйних речовин, які мають важливе значення у питаннях вибору та призначення в комплексній терапії методів екстракорпоральної детоксикації для лікування гострих отруєнь. Визначено умови для ефективного застосування екстракорпоральних технологій з метою елімінації екзогенних токсинів з організму в цілому, та з кровоносного русла насамперед.

Ключові слова: гострі отруєння, токсикокинетика речовин, екстракорпоральні методи детоксикації, критерії ефективного застосування екстракорпоральних технологій.

Передумовами для ефективного використання методів екстракорпоральної детоксикації є знання процесу токсикокинетики токсичних речовин, їхніх фізико-хімічних характеристик та властивостей, системно-органної токсичності, метаболізму і шляхів елімінації, селективних детоксикаційних властивостей різних екстракорпоральних технологій, що дає змогу обрати найефективнішу з них та визначити її модальність.

Об'єм розподілу отрути в організмі

Одним з найважливіших параметрів токсикокинетики отрути, які зумовлюють вибір стратегії лікування гострого отруєння, тактики і виду детоксикаційної терапії, є об'єм розподілу отрути в організмі (V_d , л/кг). Зрозуміло, що методи екстракорпоральної детоксикації здатні ефективно впливати на концентрацію отрути в кров'яному руслі, зокрема в плазмі крові, у зв'язку з чим багато авторів називають їх методами гемокорекції. Кількість отрути в плазмі крові зумовлюється її об'ємом розподілу (V_p , мг/л). V_p – це умовний об'єм, в якому має розподілитися токсична речовина, якби її концентрація повсюди була такою самою, як у плазмі. Незважаючи на те, що V_p зазвичай не відповідає жодному реальному об'єму, цей показник є дуже важливим. Від нього залежить, яка частка отрути перебуває у внутрішньосудинному просторі (у плазмі) і доступна для органів, які відповідають за її елімінацію,

а в нашому випадку – її доступність для ефективного використання методів екстракорпоральної детоксикації.

Найбільшу ефективність методи екстракорпоральної детоксикації демонструють при малих об'ємах розподілу отрути в організмі – менше ніж 0,5 л/кг. За цих умов значна кількість отрути за допомогою тих або інших методів екстракорпоральної терапії може бути видалена як з плазми, так і з центральних компартментів внаслідок швидкого перерозподілу з них до фактичної "порожньої" плазми. Оперативне застосування екстракорпоральних технологій лікування на тлі малого об'єму розподілу отрути зазвичай сприяє швидкому клінічному поліпшенню постраждалих. При значному об'ємі розподілу токсичної речовини (понад 1л/кг), отрута також за допомогою екстракорпоральних методів детоксикації може бути видалена з кров'яного русла, проте її концентрація в плазмі крові після процедури буде набагато нижчою порівняно з такою в периферичних компартментах, що виявляється повільною динамікою клінічної картини отруєння та асоціюється з недостатньою ефективністю детоксикаційної терапії. Навіть при значних об'ємах розподілу отрути і незначних (порівняно з прийнятою дозою) концентраціях видаленої з кров'яного русла за допомогою екстракорпоральних технологій токсичної речовини, досягнуті детоксикаційні ефекти

заслужують на увагу. По-перше, що більшу кількість отрути буде видалено з кров'яного русла, то менша її кількість буде розподілена по периферичних компартментах, що позначиться на ступені тяжкості отруєння. По-друге, зменшення навіть незначної кількості токсичної речовини може впливати на характеристику прийнятої дози отрути в цілому, знижуючи її рангове місце у систематизації (наприклад, з летальної до токсичної або субтоксичної), що впливає на результат лікування отруєння в цілому. По-третє, екстракорпоральні технології, видаляючи отруту з кров'яного русла, захищають основні органи і системи фізіологічної елімінації токсинів (печінку, нирки, макрофагально-лімфоцитарну систему, тощо), тобто виконують органно-протекторну функцію.

Доза і час напіввиведення отрути

Концентрація токсикантів у крові перебуває в динамічній рівновазі з їхньою концентрацією в органах і тканинах, регулюючи їх утримування (аккумуляцію) в компартменті. Утримування токсиканта в конкретному компартменті зазвичай має тимчасовий характер, при цьому можливий перерозподіл токсиканта в інші тканини. Процеси утримування та аккумуляції отрути ґрунтуються на різниці в швидкості абсорбції і елімінації. Токсичність різних речовин є неоднаковою. Токсичність речовини – це інтегральна характеристика, яка відображує як дозу (концентрацію речовини в біологічному середовищі) і ушкоджувальну активність (токсичність) самої речовини, так і реакцію біологічної системи на цю речовину, тобто зумовлюється взаємодією ксенобіотика з біологічним об'єктом. З огляду на це, прояв і міра вираженості токсичності залежать, з одного боку, від прийнятої дози і властивостей токсиканта, з іншого – від стану та активності адаптаційних і антиоксидантних властивостей біосистеми. Ці дві складові зумовлюють появу клінічної маніфестації отруєння та ступінь її тяжкості, які обґрунтовують показання до застосування екстракорпоральних методів детоксикаційної терапії.

Розрізняють такі види доз отруйної речовини:

- субпорогова, яка що не спричиняє фізіологічного ефекту за обраним показником;
- порогова, яка спричиняє початкові прояви фізіологічної дії за реєстрованим показником;
- терапевтична – діапазон доз, які спричиняють лікувальний ефект в умовах експериментальної терапії;

- токсична, яка спричиняє отруєння (клінічні прояви порушень функцій і структури організму);
- яка максимально переноситься (толерантна) – спричиняє отруєння без смертельних наслідків;
- ефективна (ЕД), яка спричиняє програмований ефект у певному (заданому) відсотку випадків;
- LD_{50} , яка спричиняє загибель 50% піддослідних тварин;
- LD_{100} , яка спричиняє загибель 100% піддослідних тварин.

Дози токсичної речовини (з урахуванням біодоступності прийнятої кількості отрути), за яких можуть бути розглянуті показання до застосування методів екстракорпоральної терапії, відповідають толерантній дозі, дозі LD_{50} і LD_{100} . Біодоступність – це частина дози отрути (%), яка досягла системного кровотоку після позасудинного введення (не вся кількість токсиканта досягає системного кровотоку). При цих дозах показання до застосування методів екстракорпоральної детоксикації мають бути розглянуті навіть за відсутності клінічних симптомів отруєння (латентний період) або проявах легкого чи середнього ступеня тяжкості (період розпаду).

Важливо пам'ятати, що незважаючи на широке вживання терміну «норма», в біології і медицині досі не існує його універсального визначення. Середньостатистичні дані не можуть бути достатніми критеріями розрізнення норми і патології. Статистична поширеність ознаки або явища не є достатньою підставою для визнання їх нормою, а абсолютизація середньостатистичних норм може призвести до теоретичних і практичних помилок, до шаблону в клінічному мисленні (І.М. Трахтенберг, 2001). Ось чому середньостатистичний підхід має бути доповнений уявленням про норму як інтервал, в межах якого кількісні коливання психофізіологічних процесів здатні утримувати живу систему на рівні функціонального оптимуму, тобто це оптимальна зона, в межах якої організм не переходить на патологічний рівень саморегуляції. Відхилення від норми пов'язані не лише з природою біологічних показників, а й з індивідуальною мінливістю, індивідуальною специфікою біологічного об'єкта. Індивідуальна норма завжди конкретна і специфічна (І.М. Трахтенберг, 2001). Будь-яка жива система може існувати як така в своєму середовищі доти, доки її внутрішні сили здатні врівноважувати дію зовнішніх

чинників, які безперервно порушують рівновагу (І.П. Павлов, 1909).

Виходячи з вищевикладеного, можна зробити важливий висновок про те, що відсутність скарг і клінічних проявів у пацієнта, які могли б свідчити про ушкоджувальну дію ксенобіотика на організм, при виявленні підвищеного вмісту (вище за середньостатистичну норму) токсиканта в біологічних середовищах не може вказувати на гостре екзогенне отруєння, не дає змоги встановити діагноз гострого отруєння, а лише може свідчити на достатню активність адаптаційних і антитоксичних фізіологічних систем, що дає змогу забезпечити баланс гомеостазу в конкретного індивідуума. Так само, як і наявність токсикологічного анамнезу, клініко-параклінічної маніфестації гострого екзогенного отруєння при виявленні нормального вмісту (на рівні середньостатистичної норми) токсиканта в біологічних середовищах або незначних відхилень від норми може свідчити про гостре екзогенне отруєння, дає змогу верифікувати діагноз гострого отруєння і може свідчити про недостатність адаптаційних та антитоксичних фізіологічних систем індивідуума для забезпечення балансу гомеостазу.

Тривалість утримування токсичної речовини в окремому компартменті виражається періодом його біологічного напіврозпаду, тобто періодом часу, протягом якого 50% токсиканта виводиться з тканини або органа, при цьому відбувається його перерозподіл, транслокація в інші органи, тканини і біологічні рідинні сектори організму з подальшим потраплянням в кров'яне русло і виведенням з організму.

Токсиканти можна розподілити на чотири основні групи відповідно до їхньої здатності утворювати з'єднання, переважного утримування та акумуляції в конкретному компартменті:

1. Розчинні в біологічних рідинах організму токсиканти, які рівномірно розподіляються залежно від вмісту вологи в компартментах (переважно моновалентні катіони – літій, натрій, калій, рубідій і деякі аніони – хлор, бром).
2. іпофільні токсиканти, яким притаманна властивість утворювати з'єднання з органами і тканинами, багатими на ліпіди (ЦНС і жирова тканина).
3. Токсиканти, які утворюють колоїдні частки, котрі захоплюються клітками макрофагально-лімфоцитарної системи органів і тканин, які

фагоцитують (переважно три- і чотиривалентні катіони – лантанум, цезій, гафній).

4. Токсиканти, яким притаманна властивість з'єднуватися з речовинами, які містяться в кістковій і сполучній тканинах (переважно з двовалентними катіонами – кальцієм, барієм, стронцієм, радонем, берилієм алюмінієм, кадмієм, свинцем).

Тривалість перебування токсичної речовини в кров'яному руслі зумовлюється періодом його напіввиведення ($T_{1/2}$, хв), тобто часом, за який сироваткова концентрація отрути під час стадії рівноваги зменшується вдвічі.

Інформація про розподіл отрути в організмі, лінійну або нелінійну кінетику абсорбції та елімінації, частку і концентрацію токсичної речовини в кров'яному руслі, період напіввиведення як з кров'яного русла, так і з організму в цілому дає змогу визначити показання, кратність процедур і інтервал між використанням методів екстракорпоральної детоксикації.

Зв'язок з білками крові

Відомо, що більшість токсичних речовин, які потрапили в організм, утворюють комплекси або хімічні сполуки з білками, ліпопротеїдами, форменими елементами крові і іншими речовинами. Міцність комплексів або сполук, які утворилися в організмі, залежить від природи токсиканта і від типа зв'язків у комплексах або сполуках. При взаємодії отрут з білками можуть утворюватися ковалентні, іонні, водневі, дипольні, диполь-дипольні зв'язки. Зв'язок білкових речовин з отрутами може здійснюватися і за допомогою сил Ван-дер-Ваальса. Ковалентні зв'язки є найміцнішими.

З білкових речовин плазми крові альбумін найактивніше з'єднується з багатьма отруйними речовинами. Фібриноген, глобулін і деякі інші білкові речовини зв'язуються лише з незначною кількістю отрут. До речовин, які зв'язуються з альбуміном, належать сульфаніламідні препарати, ароматичні кислоти, йодвмісні сполуки (рентгеноконтрастні речовини, основні і кислотні фарбники, деякі нейтральні речовини (кумарини, глікозиди, нафтохінони, порфірини та ін.)).

Іони цинку і міді добре зв'язуються з глобуліном. Металеві отрути (катіони металів) з амінокислотами, пептидами і білками утворюють міцні комплексні і усередині-комплексні сполуки. Стероїдні гормони зв'язуються з ліпопротеїдами, деякі антибіотики – з

нуклеїновими кислотами, а оксид вуглецю – з гемоглобіном крові.

Лише незначне число токсикантів, які потрапили в організм, не зв'язуються з альбуміном та іншими білками (етиловий ефір, глюкоза, сечовина тощо).

Наявність зв'язків між отрутами і білками плазми крові та їхню міцність необхідно враховувати при виборі екстракорпоральних технологій елімінації отруйних речовин з біологічних середовищ. Окрім вибору виду екстракорпорального лікування, міцність зв'язку отрути з білком і його вид у багатьох випадках зумовлюють вибір модальності екстракорпоральної методики (пре- або постділюція, поєднання діалітичних і сорбційних технологій тощо) для створення оптимальних умов, які забезпечують розрив зв'язків між отруйною речовиною і білками.

Рівень приєднання токсиканта до білка зазвичай виражають у відсотках зв'язаної фракції.

Гідрофільність, гідрофобність і молекулярна маса отрути

Гідрофільність і гідрофобність – це терміни, які характеризують спорідненість речовин або утворених ними сполук до води, ця спорідненість зумовлена силами міжмолекулярної взаємодії. Загальною мірою гідрофільності є енергія зв'язку молекул води з поверхнею тіла. Гідрофобність слід розглядати як малу міру гідрофільності, оскільки між молекулами води і будь-якого тіла завжди діятимуть більшою чи меншою мірою міжмолекулярні сили тяжіння.

Відомо, що більшість ксенобіотиків з малою молекулярною масою (менше ніж 500 Да) і розміром молекули (менше ніж 10 нм) в результаті метаболізму стають менш гідрофільними, надходять у плазму крові, звідки видаляються нирками з сечею. Гідрофільніші речовини з великою молекулярною масою (понад 5000 Да) і середнім і великим розміром часток (10–200 нм або більше), зазвичай виводяться крізь печінку з жовчю у кишечник і потім видаляються з організму.

Таким чином, гідрофільність або гідрофобність токсичної речовини, її (або продуктів її метаболізму) молекулярна маса, розміри молекул і часток зумовлюють переважний шлях фізіологічної елімінації отрути з організму. Зазначені показники токсиканта впливають на вибір технології екстракорпорального лікування, її поєднання з іншими видами інтракорпорального лікування та модальність. Ми не знайшли у медичній літературі систематизованої інформації про умови ефективного застосування

діалітичних технологій у лікуванні гострих отруєнь [2, 5–9, 22, 26–40].

Мета роботи – провести систематизацію літературних даних щодо ефективності використання діалітичних та гемофільтраційних технологій у лікуванні гострих отруєнь.

I. ГЕМОДІАЛІТИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ГОСТРИМ ОТРУЄННЯМ

Діалітична прескрипція, яку застосовують за позанирковими показаннями (ендо- та/або екзогенні інтоксикації, гіперамоніємія або інші прояви дискоординації метаболізму), дещо відрізняється від такої у пацієнтів з нирковою недостатністю. У таких ситуаціях швидке очищення крові від отруйної речовини є першочерговим завданням. Саме тому необхідно мати добре працюючий судинний доступ, щоб отримати кровотік по артеріовенозній магістралі на рівні 10–15 мл/кг/хв. У таких пацієнтів дизеквілібріум-синдром практично не трапляється, оскільки уремії (накопичення високоосмолярних сполук) немає. Проте ці хворі зазвичай перебувають у тяжкому стані, у багатьох випадках мають внутрішньосудинний дефіцит об'єму (на момент госпіталізації має місце летаргічний стан, погане харчування або блювота). Нирки у них продовжують виконувати свої функції, процес сечовиділення певний час залишається на нормальному рівні. Зазначене спонукає клініциста до здійснення спостереження за внутрішньосудинним об'ємом та електролітним балансом у постраждалого. У багатьох випадках виникає потреба у внутрішньовенній саплементатії рідини і застосуванні пресорів для підтримки АТ під час діалітичного лікування. Калій і бікарбонат у діалізаті слід підбирати таким чином, щоб під час гемодіалізу не відбувалося виснаження калію і не виникав метаболічний алкалоз. Слід уникати вживання діалізату з високим вмістом кальцію. Рівень фосфору в плазмі крові може знизитися, що потребуватиме його корекції. Досить часто виникає потреба у повторних тривалих сеансах діалітичної терапії. Слід також враховувати ребаунд (рикошет) метаболіту (екзотоксину та/або продуктів «летального синтезу») після закінчення діалізу.

При застосуванні діалітичних технологій у постраждалих з екзогенними інтоксикаціями слід пам'ятати про необхідність вжиття всіх заходів медичної допомоги при гострих отруєннях (наказ МОЗ України

№ 897 від 20.10.2010 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги при гострих отруєннях») з використанням антидотних препаратів, заходів по деконтамінації шлунка тощо. Діалізі технології мають перевагу над іншими методами екстракорпоральної детоксикації щодо видалення низькомолекулярних речовин (з молекулярною масою менше ніж 500 Да або з розміром молекул менше ніж 10 нм), які у кров'яному руслі не зв'язуються з протеїнами або мають неміцні зв'язки з ним та невеликий об'єм розподілу в організмі. Крім цього, застосування діалізі технологій при гострих отруєннях може чинити позитивний вплив на метаболічні розлади, спричинені всмоктуванням екзотоксину, а також на концентрацію продуктів «летального синтезу».

Модальність гемодіалізі технологій

1. HD – гемодіаліз.

Характеристика процедури:

- високий ступінь елімінації низькомолекулярних речовин;
- фільтрація залежить від швидкості кровотоку;
- має місце зворотна фільтрація;
- погане виведення високомолекулярних сполук;
- складне технічне обладнання.

2. SCAVHD – пролонгований артеріовенозний гемодіаліз.

Характеристика процедури:

- високий ступінь елімінації низькомолекулярних речовин;
- фільтрація залежить від швидкості кровотоку;
- має місце зворотна фільтрація;
- погане виведення високомолекулярних сполук;
- складне технічне обладнання;
- ускладнений контроль балансу рідини;
- ризик кровотечі з артеріального доступу та підвищеного тромбоутворення.

3. CVVHD – пролонгований вено-венозний гемодіаліз.

Характеристика процедури:

- високий ступінь елімінації низькомолекулярних речовин;
- фільтрація залежить від швидкості кровотоку;
- має місце зворотна фільтрація;
- погане виведення високомолекулярних сполук;
- складне технічне обладнання;
- ускладнений контроль балансу рідини.

Передумови для ефективного використання діалізі технологій у лікуванні гострих отруєнь

Для ефективного застосування гемодіалізу (ГД) з метою видалення екзотоксину та/або продуктів «летального синтезу», останні повинні мати такі кінетичні характеристики [3, 5, 6, 21, 22, 30, 33–35, 39–41]:

- відносна молекулярна маса < 500 Да;
- розмір молекул < 10 нм;
- малий об'єм розподілу (< 1 л/кг);
- слабкий зв'язок з протеїнами;
- кінетика пов'язана з одним компартментом;
- низький ендogenous кліренс (< 4 мл/(хв · кг)).

Застосування перитонеального діалізу (ПД) для елімінації екзотоксину та/або продуктів «летального синтезу» з організму обмежується лише тими випадками, коли метод ГД не може бути використаний через індивідуальні особливості пацієнта або є недоступним у лікувальному закладі.

Виведення екзотоксину та/або продуктів «летального синтезу» під час діалізу є клінічно значущим при виконанні двох основних умов:

- діалізі кліренс повинен не менше ніж на 30% перевищувати ендogenous загальний плазмовий кліренс;
- об'єм розподілу екзотоксину та/або продуктів «летального синтезу» не повинен перевищувати 0,5 л/кг маси тіла (якщо $V_d > 0,5$ л/кг, то лише незначна фракція екзотоксину та/або продуктів «летального синтезу» міститься в кров'яному руслі і може бути виведена під час діалізу).

II. ГЕМОФІЛЬТРАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ГОСТРИМ ОТРУЄННЯМ

Гемофільтрація – це технологія, за якої внаслідок різниці по обидва боки мембрани здійснюється конвекційне перенесення речовин крізь пори напівпроникної мембрани діаметром 200–250 нм. Таким чином, за допомогою методу гемофільтрації можна ефективно видаляти з кров'яного русла значні об'єми плазмової води і речовин з відносною молекулярною масою від 500 до 40–70 тис. Да або з розміром часток переважно 10–200 нм та більше. Для гемофільтрації на відміну від гемодіалізу чітко не визначено місце та роль у терапії гострих отруєнь.

Більшість авторів указують на ефективність використання гемофільтраційних технологій для елімінації з кров'яного руслу токсичних субстанцій великого розміру (наприклад, аміноглікозидів, метал-хелатуючих комплексів). Залежно від тривалості та кратності процедур гемофільтраційні технології поділяють на безперервні (продлонговані) та інтермітуючі. Теоретично, переваги інтермітуючої гемофільтрації порівняно із звичайною діалізною технологією полягають у більшій елімінації високомолекулярних речовин, які погано видаляються за допомогою гемодіалізу. Проте потреба у великих об'ємах стерильної заміщуючої рідини, необхідність мати точний механізм для контролю балансу рідини і підвищена вартість методу обмежують поширення лікування з використанням гемофільтрації в США [13].

Безперервні (продлонговані) методи гемофільтраційних технологій (CRRT) виявилися ефективними насамперед у лікуванні хворих з гострим пошкодженням нирок, критичною гіпергідратацією, яка супроводжується синдромом поліорганної недостатності, гемодинамічною нестабільністю. Ці методи довели свою ефективність також у лікуванні гострих отруєнь деякими ксенобіотиками. Методи продлонгової гемофільтрації включають два основних різновиди: безперервна артеріовенозна гемофільтрація (CAVHF) та безперервна вено-венозна гемофільтрація (CVVHF), які можна застосовувати паралельно з введенням інфлюенту в екстракорпоральний контур у режимі предиліюції (до масообмінника), постдиліюції (після масообмінника), пре- та постдиліюції одночасно і без паралельного введення інфлюенту.

Зазвичай за сеанс видаляють 25–30 л ультрафільтрату і заміщують його необхідною кількістю стерильного розчину.

Безперервні методи гемофільтрації порівняно недавно впроваджено у клінічну практику як методи детоксикаційної терапії. Їх використовують також при гострих отруєннях алкоголем, літєм, мепробаматом, метанолом, метотрексатом, гербіцидами, прокаїнамідом, талієм. Відомості про отримані результати лікування є неоднозначними і, відповідно, роль цих методів у лікуванні гострих отруєнь чітко не визначено. Найбільшу ефективність методи безперервної гемофільтрації продемонстрували в лікуванні гострих отруєнь, при яких токсична речовина мала значний об'єм розподілу в організмі. При отруєнні токсикантами, які мали малий об'єм розподілу і потребували видалення з кров'яного руслу великої

кількості отрути в найкоротший термін, ці методи виявилися найменш ефективними.

Таким чином, у двох ситуаціях конвекційні процедури мають певні переваги над іншими технологіями екстракорпоральної детоксикації: при гострому отруєнні з високою концентрацією токсиканта, що призводить до насичення всіх місць зв'язування токсичної речовини, а отже, до підвищення її концентрації у вільній циркуляції в плазмі. В цьому випадку вільноциркулююча фракція легше елімінується з кров'яного руслу методом постійної (продлонгової) гемофільтрації. Друга ситуація – коли молекулярна маса токсичного агента є дуже великою для ефективного видалення дифузійними методами (наприклад, у випадку з міоглобіном, молекулярна маса якого становить 17 тис. Да).

Модальність гемофільтрації

У 1977 г. Р. Kramer запропонував проводити безперервну артеріовенозну гемофільтрацію. Швидкість УФ при продлонгованих технологіях гемофільтрації зазвичай становить 8–12 мл/хв. Процедуру здійснюють безперервно протягом декількох діб. Розрізняють такі різновиди продлонгованих технологій: CAVHF – продлонгована артеріовенозна гемофільтрація; SCUF – повільна продлонгована ультрафільтрація; CVVHF – продлонгована вено-венозна гемофільтрація; CVVHDF – продлонгована вено-венозна гемодіафільтрація; CVVHDF (dil.) – продлонгована вено-венозна гемодіафільтрація з дилуцією.

Перевагами продлонгованих режимів технологій гемофільтрації порівняно з інтермітуючим короткотривалим гемодіалізом є хороша переносність УФ (збільшення серцевого викиду і підвищення АТ), достатньо високий кліренс токсичних речовин з молекулярною масою від 500 до 17 тис. Да або розміром молекули від 10 до 200 нм (см. переваги інтермітуючих режимів), висока біосумісність (через мінімальний контакт крові з мембраною), можливість проведення повного парентерального живлення і ведення необхідних препаратів під час процедури.

Інтермітуючі режими технологій гемофільтрації на відміну від продлонгованих слід застосовувати переважно для елімінації з кров'яного руслу токсичних речовин з молекулярною масою від 500 до 17 тис. Да або розміром молекул від 10 до 200 нм, які мають великий об'єм розподілу (>1 л/кг), нелінійну кінетику елімінації токсиканта, з періодами (відповідно до

характеристик токсикокинетики токсиканта) максимального накопичення речовини в кров'яному руслі.

1. SAVHF – пролонгована артеріовенозна гемофільтрація.

Характеристика:

- переваги: технічно нескладна методика виконання;
- недоліки: залежність фільтрації від швидкості кровотоку (зниження ефективності); необхідність артеріального доступу (загроза кровотечі, тромбоутворення).

2. SCUF – повільна пролонгована ультрафільтрація.

Характеристика:

- переваги: немає потреби в артеріальному доступі, достатній рівень кровотоку, достатньо високий рівень фільтрації;
- недоліки: складна техніка, значна вартість технології, складний контроль за балансом рідини.

3. CVVHF – пролонгована вено-венозна гемофільтрація.

Характеристика:

- переваги: немає потреби в артеріальному доступі, достатній рівень кровотоку, високий рівень елімінації речовин з високомолекулярною масою, достатньо високий рівень фільтрації;
- недоліки: складна техніка, значна вартість технології, складний контроль за балансом рідини.

4. CVVHDF – пролонгована вено-венозна гемодіафільтрація.

Характеристика:

- переваги: немає потреби в артеріальному доступі, достатній рівень кровотоку, високий рівень елімінації речовин з високо- та низькомолекулярною масою, достатньо високий рівень фільтрації;
- недоліки: складна техніка, значна вартість технології, складний контроль за балансом рідини.

5. CVVHDF (dil.) – пролонгована вено-венозна гемодіафільтрація з дилюцією.

Характеристика:

- постдилюція: значний рівень кліренсу речовин з молекулярною масою 500–17 000 Да, незначний об'єм інфлюенту;
- предилюція: значний рівень кліренсу речовин з молекулярною масою 500–17 000 Да, незначний ризик тромбозу гемофільтра, значна вартість технології.

Передумови для ефективного використання гемофільтраційних технологій у лікуванні гострих отруень

Кількість екзотоксину та/або продуктів «летального синтезу», яка видаляється (фільтрується) під час процедури, має доповнювати природний механізм їх елімінації з організму (з урахуванням процесів метаболізму отруйної речовини в організмі, стану антитоксичних адаптогенних систем пацієнта, елімінаційних властивостей печінки, кишечника та нирок щодо конкретного екзотоксину та/або продуктів «летального синтезу»).

Для ефективного застосування пролонгованих гемофільтраційних технологій з метою видалення екзотоксину та/або продуктів «летального синтезу», останні повинні мати такі кінетичні характеристики:

- відносна молекулярна маса від 500 до 17 тис. Да;
- розмір молекул або часток від 10 до 200 нм;
- незначний об'єм розподілу (від 0,5 до 1,0 л/кг);
- лінійна кінетика елімінації токсиканта;
- слабкий зв'язок з протеїнами;
- кінетика пов'язана з одним або з кількома компартментами;
- низький ендogenous кліренс (<4 мл/(хв · кг)).

Режим предилюції під час процедури гемофільтрації доцільно застосовувати для підвищення ефективності видалення токсиканта в таких випадках:

- наявність клінічних ознак тяжкого перебігу гострого отруєння;
- висока прийнята доза токсичної речовини (наближається або дорівнює LD_{50} або LD_{100});
- висока концентрація токсичної речовини (наближається або дорівнює LD_{50} або LD_{100});
- наявні (відомі) гідрофільні властивості отруйної речовини (або її токсичних метаболітів);
- наявні (відомі) неміцні зв'язки токсиканта з протеїнами плазми крові;
- лінійна кінетика елімінації токсиканта.

Виведення екзотоксину та/або продуктів «летального синтезу» під час гемофільтрації є клінічно значущим при виконанні таких умов:

- фільтраційний кліренс повинен не менше ніж на 30% перевищувати ендogenous загальний плазмовий кліренс; або
- доза елімінованого токсину за час проведення гемофільтраційної технології є такою, що разом з

ендогенним загальним плазмовим кліренсом впливає на характеристику концентрації отруйної речовини в кров'яному руслі, змінюючи її, наприклад, з LD_{100} на LD_{50} ;

- об'єм розподілу екзотоксину та/або продуктів «летального синтезу» не повинен перевищувати 1 л/кг маси тіла (якщо $V_d > 1$ л/кг, то лише незначна фракція екзотоксину та/або продуктів «летального синтезу» міститься в кров'яному руслі і може бути виведена під час гемофільтрації).

Необхідно чітко розуміти, що гемофільтраційні технології можуть бути використані не лише для прискорення елімінації токсичної речовини з організму людини, а і при виникненні у пацієнта патологічних реакцій унаслідок порушення гомеостатичних функцій, метаболізму та водно-електролітного балансу. Тому слід розрізняти показання до застосування цих технологій у лікуванні гострих отруєнь для прискорення процесу елімінації токсичної речовини та показання до корекції порушень гомеостазу, які можуть виникати під час перебігу гострого отруєння.

При гострому отруєнні, якщо об'єм розподілу екзотоксину та/або продуктів «летального синтезу» перевищує 1 л/кг маси тіла, то доцільним є застосування пролонгованих гемофільтраційних технологій з режимом постдилюції за таких умов:

- токсикогенна стадія гострого отруєння;
- лінійна характеристика кінетики та елімінації токсиканту;
- прийнята доза токсиканта (або його концентрація в сироватці крові) є такою, що відповідає летальній або сублетальній;
- накопичення токсиканта в кров'яному руслі переважно у вільній циркуляції;
- період напіввиведення токсичної речовини з організму – понад 24 год;
- доза елімінованого токсину за час проведення гемофільтраційної технології є такою, що разом з ендогенним загальним плазмовим кліренсом впливає на характеристику концентрації отруйної речовини в кров'яному руслі, змінюючи її, наприклад, з LD_{100} на LD_{50} .

Список літератури знаходиться в редакції

В.С.Шейман, Н.Г.Проданчук, Н.А.Колесник, М.А.Георгианц, Н.А.Волошина, Г.И.Постернак
ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

В статье приведены параметры токсикокинетики ядовитых веществ, имеющих важное значение в вопросах выбора и назначения в комплексной терапии методов экстракорпоральной детоксикации для лечения острых отравлений. Определены условия для эффективного применения экстракорпоральных технологий с целью элиминации экзогенных токсинов из организма в целом, и из кровяного русла в частности.

Ключевые слова: острые отравления, токсикокинетика веществ, экстракорпоральные методы детоксикации, критерии эффективного применения экстракорпоральных технологий.

B.S.Sheiman, N.G.Prodanchuk, N.A.Kolesnik, M.A.Georgiyants, N.A.Voloshina, G.I.Posternak
PRECONDITION FOR THE EFFECTIVE USE OF EXTRACORPORAL TECHNOLOGY IN THE TREATMENT OF PATIENT WITH ACUTE POISONING

SUMMARY

This article provides with the parameters of toxic substance kinetics that are essential in the questions of selection and appointment in the treatment of extracorporeal detoxication methods for the patients with acute poisoning treatment. It is defined the conditions for the effective application of extracorporeal techniques with a view to eliminate exogenous toxins from the body as a whole, and from the blood stream in particular.

Key words: acute poisoning, kinetics of toxic substance, extracorporeal methods of detoxication, the criteria for the effective application of extracorporeal technology.