

# **ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ ТОКСИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**

**учебное пособие**

## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие.....	4
<b>Глава 1. Введение в токсикологию. Основные закономерности взаимодействия организма и химических веществ. . . . .</b>	<b>6</b>
<b>Глава 2. Токсичные химические вещества раздражающего действия. ....</b>	<b>24</b>
<b>Глава 3. Токсичные химические вещества пульмонотоксического действия.....</b>	<b>34</b>
<b>Глава 4. Токсичные химические вещества общеядовитого действия. . . . .</b>	<b>59</b>
<b>Глава 5. Токсичные химические вещества цитотоксического действия.....</b>	<b>89</b>
<b>Глава 6 Токсичные химические вещества нейротоксического действия . . . . .</b>	<b>128</b>
<b>Глава 7. Ядовитые технические жидкости. . . . .</b>	<b>175</b>
<b>Заключение.....</b>	<b>187</b>
<b>Приложения.....</b>	<b>188</b>
<b>Список сокращений.....</b>	<b>189</b>
<b>Тестовые задания.....</b>	<b>189</b>
<b>Литература.....</b>	<b>194</b>

## Предисловие

Проблема химической безопасности приобрела сегодня всемирное значение для судеб человечества. Многообразие химических веществ, обращающихся в среде обитания, различие их химической структуры и физико-химических свойств, трудности управления риском воздействия превратили химические соединения в реальную угрозу выживания человека и живой природы.

Основными признаками **химической опасности «военного времени»** являются:

— наличие значительных запасов табельного химического оружия, что делает возможным его применение в современных войнах;

— существенный рост потенциала химической промышленности развитых стран, позволяющий обеспечить наработку высокотоксичных веществ известного строения в объемах, достаточных для использования на поле боя в течение нескольких месяцев;

— наличие больших объемов, не подлежащих уничтожению, но, напротив, совершенствуемых фитотоксикантов (инсектицидов, гербицидов, микоцидов и т. д.), которые могут быть использованы в военных целях.

Примером такого использования является применение «оранжевого агента» во Вьетнаме;

— совершенствование и накопление развитыми странами веществ, временно выводящих из строя (так называемых полицейских газов), которые также могут применяться в военных целях;

— широкое использование и накопление в огромных количествах на предприятиях «мирной» индустрии высокотоксичных веществ, что чревато возможностью формирования очагов массовых санитарных потерь при случайном или преднамеренном разрушении указанных объектов и доступностью названных веществ в достаточных объемах для использования с диверсионными и/или террористическими целями.

К особенностям **химической опасности «мирного времени»** относятся, прежде всего:

— широкое внедрение во все сферы человеческой деятельности химических веществ, многие из которых обладают высокой токсичностью;

— действие токсикантов, как правило, в малых дозах и концентрациях, не приводящих к развитию острых, легко выявляемых интоксикаций, но потенциально опасных в связи с возможностью развития хронической патологии с их высокой канцерогенной, иммуносупрессивной, аллергизирующей активностью, влиянием на репродуктивные функции человека;

— увеличивающаяся тенденция к преднамеренному самоотравлению (токсикомании, суицидные попытки) среди различных возрастных групп населения.

В частности, по данным центра лечения отравлений г. Санкт-Петербурга, из общего числа причин острых отравлений 52% приходится на долю лекарственных препаратов, 20% — на алкоголь и его суррогаты, 14% — на наркотические средства, еще 12% — на профессиональные и бытовые токсиканты.

Таким образом, общей тенденцией, определяющей особенности «химической опасности» в современных условиях, является непрерывный рост объема производства и разнообразие химических веществ, что повышает вероятность острого, подострого и хронического поражения факторами химической природы в военное и мирное время.

Как никогда ранее возросла сегодня проблема химического терроризма. Террористические акции с применением химических веществ планируются и претворяются в жизнь.

Все это требует от врача любой специальности овладения знаниями по вопросам токсичности химических веществ и оказании медицинской помощи при их воздействии на человека.

## **Глава 1 Введение в токсикологию. Основные закономерности взаимодействия организма и химических веществ**

**Токсикология** (от греч. слов *toxicon* – яд, в который погружают наконечники стрел) - наука о токсичных химических факторах среды обитания живых организмов, о законах взаимодействия токсичных химических веществ и живых организмов, определяющих потенциальную опасность химических веществ для индивидуумов и их популяций, а также способы и средства минимизации химической опасности, профилактики, диагностики и лечения отравлений.

Предметом исследования в токсикологии являются яды (токсичные химические вещества), механизмы их токсического действия на биологические системы различных уровней их организации (от молекулярного до популяционного) и те патологические состояния, которые формируются в живых организмах в результате взаимодействия с токсичными химическими веществами.

**В современном понимании яд – это химическое вещество, которое в соприкосновении с живыми организмами в определенных условиях среды обитания и в определенном количестве способно оказывать повреждающее влияние на живые организмы вплоть до гибели.**

По современным представлениям в качестве синонима слова яд часто употребляется слово **ксенобиотик** (от греч. *xenos*- чужой и *bios* – жизнь, т.е. чуждый организм).

**Задачи токсикологии** как науки проистекают из опасности химических веществ. В конечном счете, они сводятся к накоплению знаний и пониманию закономерностей, которые определяют токсичность и опасность химических веществ для индивидуумов, их сообществ с тем, чтобы оценивать (прогнозировать) опасность и управлять ею. Прогнозирование и понимание сущности химической опасности обеспечивает создание научных основ разработки способов и средств профилактики токсических воздействий, методов диагностики и лечения заболеваний, обусловленных токсичными химическими веществами.

Область исследований в токсикологии обширна. В сфере ее интересов находятся животные и растения различных видов, человек. Этим объясняется то, что токсикология – одновременно и биологическая, и медицинская наука. В ней выделяют ряд хорошо очерченных, но тесно связанных между собою направлений.

**Основные разделы токсикологии** - **теоретическая, фундаментальная токсикология.** Главные ее задачи – выяснение механизмов биологической активности токсичных химических веществ; установление связи между токсичностью, опасностью и химическим строением, физико-химическими свойствами ядов; познание закономерностей взаимодействия токсичных химических веществ и живых

организмов, т.е **хемобиокинетики** (токсикокинетики) и **токсикодинамики** ядов. **Хемобиокинетика** – раздел токсикологии о путях поступления, механизмах всасывания, распределения биотрансформации в организме и выведения токсичных химических веществ.

В теоретической токсикологии разрабатываются экспериментальные модели патологических состояний и процессов, развивающихся в результате воздействия ядов; обосновываются методы экстраполяции экспериментальных данных на человека. При этом решающее значение приобретает изучение механизмов видовой чувствительности биологических объектов к ядам.

Профилактическая (гигиеническая) токсикология изучает токсичные химические вещества окружающей среды, обосновывает размеры допустимой «химической нагрузки» на человека, разрабатывает способы медицинской профилактики токсических воздействий в реальных условиях жизнедеятельности людей. Присутствие токсичных химических веществ в той или иной среде обитания человека (жилище, производственная сфера, пищевые продукты, лекарства) позволяет подразделить профилактическую токсикологию на коммунальную, промышленную, сельскохозяйственную, корабельную, пищевую, лекарственную и т.д.

Следующее направление – **клиническая токсикология**. **Клиническая токсикология изучает острые и хронические заболевания, вызванные токсичными химическими веществами, с целью научного обоснования методов диагностики, профилактики и лечения отравлений.** В связи с этим, задачи в клинической токсикологии подразделяются на диагностические, лечебные и профилактические. Их решение достигается посредством клинических, инструментальных и лабораторных методов обследования больных.

В последние два десятилетия стремительно формируется новое направление в токсикологии – **экологическая токсикология**. Это научное направление на стыке экологии и токсикологии изучает токсическое воздействие химических веществ на живые организмы, преимущественно на популяции организмов и биоценозы, входящие в состав экосистем. Экологическая токсикология изучает источники поступления вредных веществ в окружающую среду, их распространение в окружающей среде, действия на живые организмы.

Предметом экологической токсикологии являются надорганизменные системы в условиях химической нагрузки антропогенного происхождения. Экологическая токсикология оценивает потенциальную опасность контакта популяций живых организмов с вредными химическими веществами, чужеродными для организма (ксенобиотики) или жизненно необходимыми для него (эндогенные), но поступающими в избыточных количествах, и обосновывает меры профилактики губительных последствий такого контакта для растений, животных и человека.

Завершая рассмотрение современных направлений токсикологии, необходимо отметить также некоторые обособленные ее разделы, такие, как токсикология военная, судебная и ветеринарная. Являясь прикладными разделами токсикологии, они различаются спецификой предмета и своими задачами. **Судебная токсикология** является неотъемлемой частью судебной медицины, и ее главная задача состоит в экспертизе отравлений. **Ветеринарная токсикология**, помимо прикладного значения, имеет и теоретический аспект, поскольку различные виды сельскохозяйственных животных используются для моделирования отравлений и последующей экстраполяции полученных данных на человека. Другое важное обстоятельство заключается в том, что с помощью знаний ветеринарной токсикологии можно получить дополнительную информацию о перемещении химических токсикантов по пищевым цепям в организм человека.

Говоря о соотношении токсикологии с другими науками, следует указать на первостепенное значение для нее химии, биохимии, фармакологии, общей патологии, иммунологии, эпидемиологии, гигиены и экологии. В свою очередь, токсикология обогащает гигиену, фармакологию, клиническую и судебную медицину.

**Военная токсикология** – это раздел токсикологии, изучающий токсичные химические вещества, характерные для военного труда мирного и военного времени, в т.ч. и боевого их применения, механизмы их токсического действия на организм человека и формирующиеся патологические состояния с целью изыскания наиболее эффективных способов и средств профилактики и лечения их воздействия на личный состав.

Военная токсикология является составной частью военно-медицинской науки. Свои общенаучные и прикладные задачи она решает, имея цели и применяя методы, характерные для общей токсикологии, но в специфических условиях боевых действий или учебно-боевой обстановки.

**Цель** военной токсикологии — совершенствование системы медицинских мероприятий, средств и методов, обеспечивающих предупреждение или ослабление действия токсических веществ при чрезвычайных ситуациях, а также сохранение жизни, восстановление здоровья и профессиональной работоспособности пораженного личного состава.

Эта цель достигается путем решения следующих **задач**:

- изучение токсичности веществ, способных вызвать групповое или массовое поражение личного состава при экстремальных ситуациях, механизмов, патогенеза, проявлений токсического процесса, формирующегося при действии токсических веществ;
- совершенствование методов диагностики химического поражения и оценки функционального состояния лиц, подвергшихся воздействию сверхнормативных доз токсикантов;
- создание медикаментозных и иных средств профилактики и оказания

помощи пораженным токсическим веществами, схем их оптимального использования, а также средств и методов предупреждения и минимизации пагубных отдаленных последствий химического воздействия;

- разработка нормативных и правовых актов, направленных на обеспечение химической безопасности личного состава.

Военная токсикология наряду с военной радиологией и эпидемиологией образует научно – теоретическую базу медицинской защиты. Поэтому военная токсикология как военно-медицинская дисциплина рассматривает и изучает вопросы организации медицинского обеспечения войск и населения в условиях применения противником химического оружия.

Основным предметом изучения военной токсикологии являются отравляющие вещества (ОВ), которые подразделяются на отравляющие вещества, токсины и фитотоксиканты.

**Отравляющие вещества (ОВ)** – это специально синтезированные вещества, предназначенные для поражения людей, животных и растений. ОВ составляют основу химического оружия. К токсинам относятся природные яды микробного, растительного или животного происхождения. Фитотоксиканты военного назначения применялись во Вьетнаме армией США для уничтожения сельскохозяйственной растительности и запасов продовольствия.

**Токсины, или природные яды**, могут иметь белковую или безбелковую структуру. В странах НАТО принципиально решены вопросы о возможности использования ботулинического, стафилококкового и других токсинов для заражения местности, акватории и воздушного пространства. Токсичное оружие, как и бактериологическое, запрещено к производству, хранению и применению специальной международной конвенцией (1972 г.).

Порошкообразные рецептуры токсинов и их аналогов используются в США для приготовления микстовых боеприпасов, которые относятся к обычным видам вооружения. Ранящие осколки таких снарядов содержат токсические вещества, которые вызывают отравление раны (микстовая рана) и организма в целом.

Под АОХВ понимают химические соединения, которые могут воздействовать на человека при возникновении аварийных ситуаций на промышленных предприятиях (для мирного времени) или разрушении химически опасных объектов обычными видами оружия во время ведения боевых действий.

Существует ряд классификаций отравляющих веществ и ТХВ.



## 1. Клиническая классификация отравляющих и высокотоксичных веществ

Группы веществ	Табельные	Нетабельные	Высокотоксичные вещ-ва
1. Раздражающего действия	CS, CR, CN,DM	Капсаицин	Многие ксенобиотики
2. Пульмонотоксического действия	Фосген	Дифосген	Аммиак, хлор, оксиды азота, паракват
3. Общеядовитого действия		Синильная кислота, хлорциан	Карбонилы металлов, оксид углерода (II), нитро- и амминосоединения, арсин, стибин, соединения фтора, динитроортокрезол
4. Цитотоксического действия	Иприт	Люизит	Рицин, арсины, диоксины, бифенилы
5. Нейротоксического действия	Vx, зарин, ДЛК	Зоман, BZ	ФОС, карбаматы, гидразин, ГАМКлитики, тетанотоксин, ботулотоксин, тетродотоксин, сакситоксин, галлюциногены, сернилгалий, тетраэтилсвинец

2. Для экстремальной медицины особый интерес представляет классификация в соответствии с основным действием на организм и последствиям, к которым это действие приводит. Так, различают ОВ:

Смертельного действия:

- нервно-паралитические (зарин, Vx)
- кожно-нарывные (иприт, люизит)
- удушающие (фосген, дифосген)
- общеядовитые (синильная кислота, хлорциан)

2. Несмертельного действия: психохимические (BZ, ДЛК), раздражающие (CN, DM, CS, CR)

3. Патологическая классификация ОВ и АОХВ. Согласно этой классификации выделяют пять групп:

1. Вещества, оказывающие преимущественно местное действие на слизистые оболочки глаз и дыхательных путей и вызывающие их раздражение, сопровождающееся временной утратой пораженными дееспособности (раздражающего действия).

2. Вещества, оказывающие преимущественно местное действие на дыхательные пути и ткань легких и вызывающие развитие токсического отека легких (удушающего действия).

3. Вещества, оказывающие преимущественно резорбтивное действие на организм, сопровождающееся выраженным нарушением функций органов и тканей с высокой метаболической активностью, в основе которого лежит острое повреждение энергетического обмена (общееядовитого действия).

4. Вещества, характеризующиеся как местным, так и резорбтивным действием на организм, сопровождающимся структурно-функциональными изменениями со стороны клеток различных органов и тканей, в основе которых лежит нарушение пластического обмена, процессов синтеза белка и клеточного деления (цитотоксического действия).

5. Вещества, оказывающие преимущественно резорбтивное действие на организм, сопровождающееся нарушением высшей нервной деятельности, механизмов регуляции жизненно важных органов и систем, в основе которого лежит повреждение процессов генерации, проведения и передачи нервных импульсов (нейротоксического действия).

Химические вещества при воздействии на организм в определенных дозах проявляют **токсичность – внутренне присущую химическому веществу способность оказывать вредное действие, которое проявляется только при взаимодействии вещества с живыми организмами.** Токсичность – понятие количественное, при этом измерению подлежат биологический эффект, формирующийся в результате химической агрессии, и доза (концентрация), в которой тот или иной химический агент вызывает различной степени повреждения.

Токсичность зависит от путей проникновения ядов в организм, возраста, пола, состояния организма, условий его обитания и большого числа других факторов. Она может быть острой и хронической. Разработка принципов и адекватных методов измерения токсичности входит в задачи целого раздела токсикологии – **токсикометрии.**

**Токсикометрия представляет собой совокупность, систему принципов, методов и приемов оценки токсичности и опасности химических веществ.** При этом под **опасностью** понимают вероятность проявления химическим веществом своих токсических свойств в определенных условиях.

Количественная характеристика токсических свойств веществ основывается на фундаментальном представлении о яде как о субстанции количественной.

Оценка зависимости «доза – эффект» (доза – ответ), риска этого явления, осуществляется как поиск количественных закономерностей, связывающих получаемую дозу вещества с распространенностью того или иного неблагоприятного для здоровья эффекта, т.е. вероятностью его развития. Специалисты США по оценке риска определяют этот термин как связь между дозой и относительным количеством (в процентах) индивидуумов с количественно определенной выраженностью определенного эффекта в группе индивидуумов.

Закономерности доза (концентрация) – ответ чаще всего выявляются в токсикологических экспериментах. Как известно, экстраполяция их с группы животных на человеческую популяцию связана с большим числом неопределенностей. Закономерности доза – ответ, обоснованные эпидемиологическими данными, могут быть более надежны, но и они имеют свои источники неопределенности.

Тем не менее, эпидемиологическое обоснование зависимости дозы – ответ обоснованно признается более надежным, чем экспериментальное. Кроме того, для системных токсикантов только оно позволяет выражать «ответ» как явный вероятностный показатель риска для человека. При этом под понятием «эпидемиология» имеются в виду не столько инфекционные заболевания, сколько воздействие широко распространенных вредных факторов (ксенобиотиков) на массы людей, в частности, загрязнителей атмосферы.

Этап оценки зависимости доза – ответ в методологии специалистов различен для канцерогенов и неканцерогенов. Более подробно эти взгляды освещены в специальных исследованиях по токсикологии.

**Зависимость «доза- эффект»** (доза – ответ) в идеале выражается как уравнение регрессии, связывающее дозу (концентрацию) токсичного вещества с ожидаемой частотой того или иного нарушения здоровья, характерного для эффектов действия данного вещества, либо с частотой госпитализации по поводу определенного заболевания, либо со смертностью и т.п. Подобного рода подход к оценке риска хорошо разработан для загрязнителей окружающей среды (свинец, витающие в воздухе твердые частицы, сернистый ангидрид).

Базовым показателем среди количественных характеристик токсичности рассматривается смертельный эффект и его зависимость от дозы (концентрации). При этом под «дозой» принято понимать количество вещества, которое при введении в организм вызывает тот или иной эффект. Числовым выражением этой зависимости служат **средняя смертельная** (летальная) доза  $LD_{50}$  и **средняя смертельная концентрация**  $LC_{50}$ . Выбор единиц измерения определяется агрегатным состоянием вещества и путями поступления его в организм. Так, средняя смертельная доза выражается в единицах массы вещества, отнесенных к массе организма (мг/кг). Эта величина используется при неингаляционном поступлении в организм токсичных химических веществ.

Средняя смертельная концентрация используется при оценке ингаляционных воздействий веществ. В качестве единицы измерения используется мг мин/л, т.е. количество вещества в мг., растворенного в 1 л. воздуха при дыхании такой смесью в течение 1 мин.

В практической токсиметрии используются и некоторые другие понятия:

-  $ICt_{50}$  – средневыводящая токсическая концентрация – количество вещества, поступившего ингаляционно и вызвавшее состояние

небоееспособности (нетрудоспособности) 50% биологических объектов (мг мин/л).

- **ID (IC)** – минимальная действующая доза (концентрация) – количество вещества, вызвавшего клинические проявления неингаляционно или ингаляционно (мг/кг, мг/л).

Как уже отмечалось, токсикометрия составляет методологический фундамент всей токсикологии, но особый смысл и значение она приобретает в профилактической токсикологии, например, при определении параметров воздушной среды рабочей зоны.

**Токсикокинетика** характеризует прохождение химического вещества через биологическую систему – организм, рассматриваемую во времени.

В случае каждого конкретного соединения его поступление, равно как и дальнейшие перемещения, метаболизм и выделение из организма достаточно индивидуальны, в том числе и в отношении скорости этих процессов. Иначе говоря, судьба веществ в организме и их кинетика характерны для каждого ксенобиотика. Однако в поведении ксенобиотиков существуют и общие закономерности.

В реальных условиях через легкие (ингаляционно) в организм поступают газообразные (парообразные) ксенобиотики. Если вдыхаемое вещество достаточно устойчиво в организме, т. е. не подвергается или почти не подвергается биотрансформации, происходит его накопление. Последнее является результатом динамического распределительного процесса, в котором кровь играет роль промежуточной фазы: получая вещество из вдыхаемого воздуха, кровь отдает его тканям, различающимся кровоснабжением и «емкостью» для данного вещества. В результате отмечается характерная картина накопления достаточно устойчивых ксенобиотиков в крови, когда рост их концентрации в артериях на первых порах заметно обгоняет рост концентрации в венах. Однако с течением времени, по мере насыщения тканей, различие между содержанием вещества в артериальной и венозной крови постепенно уменьшается. Непосредственным отражением этого процесса является постепенное увеличение концентрации ксенобиотика в выдыхаемом воздухе. В итоге концентрация в выдыхаемом воздухе стремится к концентрации во вдыхаемом, что соответствует наступлению насыщения.

Поступление веществ в организм при вдыхании их паров зависит от ряда физиологических параметров организма: альвеолярной вентиляции, остаточного объема легких, проницаемости для данного вещества альвеолярно-капиллярной мембраны, скорости легочного кровотока, минутного объема сердца, общего объема крови, массы легочной ткани и ряда других параметров. Оно также определяется коэффициентами распределения вещества между воздухом и тканью легких, между воздухом и кровью, между кровью и различными тканями тела.

Иначе развивается процесс поступления в организм быстро метаболизирующихся соединений. Отмечаются случаи, когда они

претерпевают распад уже на поверхности слизистой оболочки и всасываются в кровь в виде метаболитов. В других случаях метаболиты образуются в крови или при первопрохождении через печень. Насыщение организма быстрораспадающимися соединениями практически не происходит, что отражается на их задержке при вдыхании паров; в противоположность рассмотренному случаю с медленно распадающимися газами в настоящем случае задержка постоянна во времени.

Через кожу могут проникать газообразные, жидкие и твердые вещества, преимущественно неэлектролиты. Для электролитов, за исключением тяжелых металлов и их солей, в незначительной степени преодолевающих кожный барьер, проницаемость кожи остается спорной, во всяком случае, она невелика. Среди органических соединений, вызывающих интоксикацию при проникновении через кожу, на первом месте стоят ароматические нитро- и аминосоединения, фосфорорганические соединения, хлорированные углеводороды.

Поступающие перкутаным путем соединения попадают в венозную кровь, где их концентрация заметно превышает таковую в крови артериальной. В случае относительно малого количества всасываемого таким путем вещества и достаточно хорошего его метаболизма в печени артериальная кровь может и не содержать его.

Основным условием проникания ксенобиотиков через кожу является их липоидорастворимость, сочетающаяся с растворимостью в воде. Растворимые в жирах соединения способны пройти через кожные жировые слои; дальнейшее всасывание веществ с гидрофобными свойствами может оказаться затрудненным из-за плохого их растворения в крови. Из других факторов, способствующих прохождению ксенобиотиками кожного барьера, следует отметить температуру, поверхность соприкосновения и длительность контакта.

Некоторые соединения, особенно липоидорастворимые, могут всасываться в кровь уже из полости рта. Всасывание в желудке зависит от характера его содержимого и степени наполнения. Желудочные секреты могут значительно изменять ксенобиотики, а также увеличивать их растворимость. Секреты кишечника способны в некоторых случаях таким же образом воздействовать на неизмененные и невсосавшиеся ранее соединения. Другая возможность превращений ксенобиотиков в кишечнике связана с деятельностью кишечных бактерий (восстановление ароматических нитросоединений до соответствующих аминов).

При всасывании из желудка и кишечника вещества, прежде всего, попадают в печень, где происходят те или иные превращения многих ксенобиотиков. В основном эти превращения направлены на обезвреживание соединений, но возможен и «летальный синтез», т. е. образование более токсичного метаболита, чем исходный продукт.

Накопление (кумуляция) ксенобиотика в тканях организма может иметь место при его постоянном или периодическом поступлении в организм

тем или иным путем или одновременно несколькими путями. При этом поступление должно превышать очищение организма от ксенобиотика за счет всех возможностей – выделения различными путями и метаболизма, иначе накопления не произойдет. Известна кумуляция свинца и стронция за счет их прочного связывания с костной тканью и весьма медленного выделения из нее. Другим примером накопления является депонирование кремния в легочной ткани.

Освобождение организма от ксенобиотиков и их метаболитов происходит разными путями, главные из которых – почки и кишечник. Элиминация летучих соединений в значительной степени осуществляется с выдыхаемым воздухом. Как правило, таким образом выделяются неизмененные вещества сами по себе или вместе со своими ближайшими летучими метаболитами. Лишь весьма редко в процессе метаболизма из нелетучих соединений образуются летучие, которые могут выделяться через легкие.

Растворимые в воде соединения выделяются главным образом через почки. Отмечено, что в процессе метаболизма происходит преимущественное увеличение полярности, а, следовательно, и водорастворимость метаболитов по сравнению с исходными соединениями. Это повышает возможность их выделения с мочой. Меньшую роль играет выделение через желудочно-кишечный тракт; большое практическое значение имеет выделение через этот путь солей тяжелых металлов. Некоторое количество отдельных ксенобиотиков может выделяться с потом, слюной и молоком.

Достаточно часто токсичные вещества и их метаболиты выделяются сразу несколькими путями, причем преимущественное значение имеет какой-либо из них - большая часть этилового спирта подвергается в организме превращениям, остальная часть, примерно 10%, выделяется в неизменном виде главным образом с выдыхаемым воздухом, затем - с мочой, и в небольшом количестве с калом, потом, слюной, молоком.

Биотрансформация ксенобиотиков **Биотрансформация** – это биохимический процесс, в ходе которого вещества трансформируются под действием ферментных систем организма. Это явление называют также **метаболизмом** или детоксикацией. Биотрансформация является важнейшей составляющей механизма хемотоксикокинетики и представляет собой сложный многостадийный процесс. В ходе биотрансформации может образовываться ряд продуктов, часть из них представляет собой соединения, менее опасные, чем исходные вещества, однако другие могут быть более реакционноспособными, чем исходные, и, вследствие этого, обладать более высокой биологической активностью.

Молекулярные механизмы **метаболизма ксенобиотиков** в организме условно можно разделить на два типа. **Первый** из них связан с функционированием монооксидазных систем гладкого эндоплазматического ретикула и сопряженных с ним реакций конъюгации. Для

монооксидазных систем существует несколько равноиспользуемых синонимов: оксидазы со смешанными функциями, система цитохрома Р – 450 и др. Этот тип метаболизма функционирует главным образом при действии на организм жирорастворимых соединений. **Второй тип** метаболизма ксенобиотиков объединяет молекулярные механизмы, локализованные в цитозоле, митохондриях, лизосомах и пероксисомах. Этот тип функционирует преимущественно при действии на организм водорастворимых ксенобиотиков.

Самым крупным органом, принимающим участие в метаболизме ксенобиотиков, является печень. Она составляет 2% от массы тела человека и 4% от массы тела животных. В печени метаболизируется примерно 2/3 от общего количества ксенобиотиков, попавших в организм. Серные, глутатионовые и глюкуроидные конъюгаты ксенобиотиков из печени могут выделяться с желчью в кишечник, подвергаться там дальнейшей биотрансформации, реабсорбироваться в кровь и вновь поступать в печень. Далее эти соединения выделяются с мочой или повторно поступают с желчью в кишечник и выделяются с калом. В такой процесс внутрипеченочной циркуляции вовлекаются ксенобиотики с определенной молекулярной массой (для человека - 500).

Помимо печени, микросомные монооксигеназы обнаружены в коже, тонкой кишке, почках, головном мозге, надпочечниках, гонадах и плаценте. Именно в этих органах и тканях претерпевает метаболизм оставшаяся 1/3 попавших в организм извне ксенобиотиков. При этом кожа, легкие и кишечник играют особую роль, поскольку служат первыми барьерами для токсичных соединений, проникающих в организм перкутанным, ингаляционным и пероральным путями.

Реакции конъюгации составляют **вторую фазу** метаболизма жирорастворимых ксенобиотиков, которые в **первой фазе** гидроксильровались или получили иные нуклеофильные группы при помощи микросомных монооксигеназ. Химические же соединения, которые уже имеют в своем составе реакционноспособные группы (ОН, СООН, NH<sub>2</sub>, SH), сразу вступают в реакции конъюгации без предварительных превращений с участием оксидаз со смешанными функциями. У человека наиболее распространены следующие реакции конъюгации: глюкуронидная, сульфатная, с глутатионом, с глутамином, с аминокислотами, метилирование, ацетилирование, гликозидирование. При этом чаще всего встречается конъюгация с глюкуроновой кислотой.

**Реакции конъюгации** – это реакции биосинтеза, которые протекают с потреблением энергии. В результате конъюгации из липофильного ксенобиотика образуется менее токсичное или нетоксичное соединение, водорастворимое и поэтому сравнительно легко выделяющееся из организма. Однако этому процессу может препятствовать процесс деконъюгации. Кроме того, конъюгация – процесс дозозависимый, в зависимости от дозы ее вид может меняться. В наиболее распространенную конъюгацию с

**глюкуроновой кислотой** в основном способны вступать четыре группы химических соединений. Первую из них составляют вещества, образующие с глюкуроновой кислотой О-глюкурониды (фенолы, первичные, вторичные и третичные спирты, ароматические и алифатические карбоновые кислоты, кетоны, гидроксилламины). Вторую группу составляют соединения, образующие N-глюкурониды (карбаматы, ариламины, сульфонамиды). Третья группа включает соединения, образующие с глюкуроновой кислотой S-глюкурониды: арилмеркаптаны, дитиокарбоновые кислоты. Четвертую группу составляют вещества, образующие C-глюкурониды: ксенобиотики, содержащие пиразолидиновую группировку.

В **сульфатную конъюгацию** вступают фенолы, алкоголи, ароматические амины, некоторые стероиды. Сульфатная конъюгация является более древней и примитивной, поэтому образующиеся продукты могут быть более токсичны. В реакции **конъюгации с глутатионом** вступает большое число самых разнообразных соединений. Их объединяет наличие электрофильного центра, способного реагировать с SH – группой глутатиона. Это альдегиды, нитрилы, всего более сорока типов соединений. **Конъюгация с аминокислотами** является биохимическим механизмом детоксикации ароматических соединений, содержащих карбоксильные группы, в частности это ароматические карбоновые кислоты и их производные, акриловые кислоты и их производные, производные уксусной кислоты, гетероциклические и полициклические карбоновые кислоты. С какой именно аминокислотой произойдет конъюгация, зависит от химической структуры ксенобиотика. **Метилированию** подвергаются ксенобиотики или их метаболиты, содержащие гидроксильные, сульфгидрильные и аминогруппы. К их числу относятся, в частности, алкилфенолы, метоксифенолы, галогенфенолы, тиолы, первичные и вторичные амины. Следует заметить, что в результате метилирования не всегда изменяется растворимость и токсичность образующегося соединения. **Ацетилированию** подвергаются ксенобиотики, содержащие амино-, гидрокси- и сульфгидрильные группы (ароматические и алифатические амины, гидразины, гидразиды, сульфаниламиды).

В биологических организмах существует ряд веществ, которые угнетают процессы метаболизма.

По **механизму действия** ингибиторы метаболизма подразделяются на 4 группы. **К первой** из них относят обратимые ингибиторы прямого действия: это эфиры, спирты, и др. **Вторую** группу составляют обратимые ингибиторы непрямого действия, оказывающие влияние на микросомные ферменты через промежуточные продукты своего метаболизма путем образования комплексов с цитохромом P-450. В этой группе - производные бензола, алкиламины, ароматические амины, гидразины и др. **Третья** группа включает необратимые ингибиторы, разрушающие цитохром P-450 – это полигалогенированные алканы, производные олефинов, производные ацетилена, серосодержащие соединения и др. Наконец, к **четвертой** группе



относятся ингибиторы, тормозящие синтез и/или ускоряющие распад цитохрома Р-450. Типичными представителями группы являются ионы металлов, ингибиторы синтеза белка и вещества, влияющие на синтез гема.

До сих пор речь шла только о микросомных механизмах метаболизма ксенобиотиков. Однако имеются и другие, внемикросомные механизмы. Это второй тип метаболических превращений, он включает реакции немикросомного окисления спиртов, альдегидов, карбоновых кислот, алкиламинов, неорганических сульфатов, сульфоксидов, органических дисульфидов, некоторых эфиров; с его помощью происходит гидролиз эфирной и амидной связей, а также гидролитическое дегалогенирование. В качестве примера можно привести ряд ферментов, участвующих во внемикросомном метаболизме ксенобиотиков: моноаминоксидаза, диаминоксидаза, алкогольдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа, ксантиноксидаза, эстеразы, амидазы, пероксидазы, каталаза и др. Таким путем метаболизируют преимущественно водорастворимые ксенобиотики. Деление механизмов детоксикации на микросомные и немикросомные несколько условно. Метаболизм ряда групп химических соединений может носить смешанный характер.

Поскольку хемобиокинетика представляет собой сложный многостадийный процесс взаимодействия вещества с организмом, нет и не может быть универсального параметра или модели, с помощью которых можно было бы описать все случаи интоксикации. Так, на **первой стадии** происходит абсорбция вещества и транспорт его через липидные биомембраны и гидрофильные ферменты клеток к активному центру, на котором происходит биотрансформация вещества или его взаимодействие с рецептором. На этом же этапе важны такие показатели, как гидрофобность, растворимость, объем, площадь поверхности молекулы. Эти параметры используются для построения зависимостей структура – токсичность, описывающих неспецифическое действие веществ, т.н. базовые модели. Базовая токсичность, определяемая по этим моделям, соответствует случаю, когда эффект зависит в основном от дозы вещества, дошедшей до активного центра, а не от различий в природе и скорости химического взаимодействия на этом центре.

**Вторая стадия** механизма токсического действия представляет собой процесс биотрансформации с участием ферментов.

На **третьей стадии** происходит взаимодействие образовавшихся в ходе биотрансформации веществ с биомолекулами. На этой же стадии происходит взаимодействие стабильных веществ, не подвергающихся биотрансформации, с биомолекулами - рецепторами, которое определяет токсическое действие.

Вторая и третья стадии механизма взаимодействия представляют собой химические реакции с участием ферментов, белков, ДНК. Если токсический эффект определяется таким химическим взаимодействием, для описания токсичности важны параметры, характеризующие реакционную способность.

Биохимические механизмы токсического действия раскрывает раздел токсикологии - **токсикодинамика**.

*Токсическое действие ксенобиотиков на живые системы определяется их способностью вмешиваться в течение фундаментальных биохимических процессов и нарушать их.* К таким фундаментальным биохимическим процессам, составляющим основу жизнедеятельности, относятся синтез белка, дыхание, энергетический обмен, метаболизм, в том числе и ксенобиотиков. Эти фундаментальные процессы связаны с определенными внутриклеточными структурами. Применительно к токсическому действию ксенобиотиков выделяют четыре основных структурно-метаболических комплекса:

- эндоплазматический ретикулум, связанный с метаболизмом ксенобиотиков;
- комплекс, связанный с процессами биосинтеза белка;
- митохондриальный, связанный с процессами биоэнергетики;
- лизосомный, связанный с процессами катаболизма.

Рассмотрим кратко механизмы токсического действия применительно к указанным структурно-метаболическим комплексам. Прежде всего, рассмотрим механизмы, связанные с нарушением процессов метаболизма ксенобиотиков. Много о них сказано ранее, но имеет смысл немного продолжить это. Самый благоприятный случай реализуется при согласованном действии оксидаз со смешанными функциями с ферментами конъюгации, а также антирадикальными и антиперекисными защитными механизмами: интоксикация при попадании в организм липофильных ксенобиотиков, если их количество не слишком велико, не развивается. Однако в случае превышения определенных уровней или сроков воздействия ксенобиотиков возникает выраженное ингибирование или активирование оксидаз со смешанными функциями; в этом случае система детоксикации оказывается не в состоянии обеспечить поддержку гомеостаза и развивается интоксикация. В частности, попадание в организм достаточного количества ингибиторов микросомных монооксигеназ с последующим подавлением их активности приводит к резкому возрастанию токсичности тех ксенобиотиков, продукты микросомного превращения которых менее токсичны по сравнению с исходными веществами.

Усиление токсических эффектов некоторых ксенобиотиков регистрируется не только при подавлении активности микросомных монооксигеназ, но и других звеньев системы детоксикации.

Активаторы и индукторы хромосомных ферментов усиливают токсическое действие тех ксенобиотиков, токсичность которых ниже сравнительно с токсичностью продуктов их метаболизма. Как и в случае ингибиторов монооксигеназ, действие активаторов и индукторов зависит от их дозы и времени воздействия.

Изменение устойчивости к действию ксенобиотиков является лишь одной из форм проявления токсического действия, связанного с нарушением процессов их метаболизма. Другим видом патологии в результате

воздействия ингибиторов или индукторов оксидаз со смешанными функциями могут явиться эндокринные расстройства. Помимо ксенобиотиков, микросомные ферменты обеспечивают катаболизм многих эндогенных соединений и, в первую очередь, стероидных гормонов. Нормальное функционирование микросомных ферментов поддерживает на необходимом уровне содержание стероидов в организме. Повышение активности этих ферментов или их подавление приводит соответственно к снижению или чрезмерному накоплению содержания стероидных гормонов в организме. Например, многие серосодержащие пестициды угнетают гидроксигирование тестостерона, прогестерона, эстрадиола. Напротив, хлоруглеводороды повышают активность оксидаз со смешанными функциями и, как следствие, приводят к уменьшению уровня подобных гормонов в организме. И в том, и в другом случаях возникают гормональные нарушения.

Имеют место также токсические эффекты, связанные с непосредственным действием ксенобиотиков на микросомные монооксигеназы. Типичным здесь является механизм токсического действия четыреххлористого углерода, который растворяется во всех мембранных элементах клеток печени с преимущественным накоплением в микросомной фракции. Здесь он связывается с цитохомом P-450, и быстро протекающая реакция восстановления приводит к образованию радикала  $CCl_3$ , который и является пусковым звеном в механизме повреждающего действия этого ксенобиотика. Радикал резко стимулирует перекисное окисление липидов, вызывая повреждение биомембран, и приводит к деструкции цитохрома P-450. В итоге эти механизмы, вкуче с другими, менее существенными, вызывают гибель клеток. Для описанного здесь вкратце механизма токсичности введен термин «летальный распад».

При взаимодействии ксенобиотиков с микросомными монооксидазами могут образовываться не радикалы, а стабильные высокотоксичные продукты, приводящие к интоксикации. Этот вариант токсического действия называется «летальным синтезом». Например, образование токсичной фторлимонной кислоты из фторацетата, накопление формальдегида и муравьиной кислоты при окислительном превращении метанола и др.

Все химические **вещества, повреждающие синтез белка**, можно подразделить на 2 группы.

**Первая** из них включает ксенобиотики, оказывающие опосредованное влияние на синтез белка через изменение процессов биоэнергетики, гормонального статуса, проницаемости биомембран и т.д. Нарушение синтеза белка в организме их токсическим действием является вторичным явлением, осложняющим, но не определяющим развитие интоксикации. Примером могут быть хлоруглеводороды. Так, тетрахлоралканы тормозят включение метионина и лизина в сывороточные белки и белки печени. Имеет место и иной механизм: в процессе

метаболизма ксенобиотиков образуются активные радикалы и перекиси, воздействующие на фосфолипиды мембран эндоплазматического ретикулума и повреждающие их, что и способствует нарушению синтеза белка. В частности, при силикозе в легких тормозится синтез макрофагального белка; при хроническом бериллиозе нарушаются процессы включения аминокислот в белки легких. Под воздействием свинца угнетается использование метионина для синтеза белка; подавляется этот процесс и ртутьорганическими соединениями.

**Вторая** группа ксенобиотиков включает соединения, непосредственно ингибирующие белковый синтез либо вмешиваясь в процессы транскрипции, либо в процессы трансляции. Значительная часть ксенобиотиков нарушает процессы транскрипции, повреждая матрицу, т.е. ДНК. Под их влиянием нарушаются ковалентные связи между нуклеотидами и модифицируются их функциональные группы за счет образования комплексов, выпадения или разрушения участков цепи ДНК. Именно так действуют алкилирующие соединения. Блокирует ДНК большая группа антибиотиков. Матричные свойства ДНК повреждает большой класс ксенобиотиков акридинового ряда. В результате снижается синтез мРНК (матричная рибонуклеиновая кислота) и угнетает биосинтез белка. Аманитины, продукты ядовитых грибов рода *Amanita*, нарушают транскрипцию путем угнетения активности РНК-полимеразы, что также приводит к подавлению синтеза белка.

Ксенобиотики, нарушающие трансляцию, могут быть подразделены на группы в зависимости от стадии трансляции, на которую они действуют. Так, например, на стадии инициации процесса трансляции действует дигидроксимасляный альдегид и метилглиоксаль, синтетические анионы – поливинилсульфат, полидекстрансульфат и др., трихотеценовые токсины грибов. При этом механизм их действия может быть различным: алифатические альдегиды блокируют прикрепление мРНК к рибосомам; поливинилсульфат связывается с рибосомами в участке, где прикрепляется мРНК; другие полианионы блокируют взаимодействие рибосомных субъединиц. Ксенобиотики, нарушающие трансляцию на стадии элонгации, также могут иметь разный механизм действия. Например, образование пептидной связи на стадии элонгации блокируется антибиотиками эритромицином и олеандомицином. Дифтерийный токсин нарушает транслокацию.

Рассмотренные процессы поступления ядов в организм и дальнейшие изменения, происходящие с ними, позволяют наметить общие принципы терапии поражения ОБ и АОХВ.

1. Возможно быстрое удаление яда из организма или с кожи и слизистых.

2. Обезвреживание (нейтрализация) яда или продуктов его метаболизма в организме.

3. Устранение или ослабление ведущих патологических синдромов, вызванных ядом.

#### 4. Профилактика и лечение осложнений.

В терапии поражений ОВ и АОХВ ведущее место занимает применение антидотов.

Антидоты (от греч. Antidoton - даваемое против, противоядие) - лекарственные средства, предупреждающие или устраняющие токсическое действие ядов. В практике лечения пораженных ОВ и АОХВ находят применение несколько групп антидотных средств.

1. Антидоты - физиологические антагонисты ОВ и АОХВ. Они действуют на определенные функциональные системы организма противоположно яду.

2. Антидоты конкурентного действия, т.е. вытесняющие ОВ и АОХВ из биохимически важных систем организма по принципу конкурентных отношений.

3. Антидоты общерезорбтивного действия, введение которых приводит к образованию в крови нетоксичных соединений ОВ и АОХВ.

4. Антидоты местного действия, обезвреживающие яд в организме до поступления его в органы и ткани в результате физико-химических процессов (адсорбция) или химических процессов (нейтрализация, окисление и др.).

Антидотная терапия при поражениях ОВ и другими ядами важнейшая, но не единственная. Большое внимание должно быть уделено симптоматической терапии, то есть лечению, ориентированному на возникшие у больного симптомы и синдромы. У отравленных могут возникнуть нарушения дыхания (асфиксический синдром), синдромы раздражения глаз и верхних дыхательных путей, нарушения функции сердечно-сосудистой системы (кардиотоксический, коллаптоидный, гипертензионный синдромы), поражения нервной системы (коматозно-паралитический, судорожный, психотический синдромы), синдромы поражения печени и почек (гепатотоксический, нефротоксический) и другие.

К лечебным мероприятиям можно отнести методы, усиливающие выведение яда из организма (гемосорбция, экстракорпоральный гемодиализ, лимфосорбция, перитонеальный диализ, фиксированный диурез, операция замещения крови); методы, направленные на поддержание постоянства внутренней среды организма (восстановление водно-солевого, кислотно-щелочного, витаминного, гормонального баланса), методы, обеспечивающие поддержание жизненно важных функций сердечно-сосудистой системы и дыхательной системы (искусственная вентиляция легких, оксигенотерапия, сердечные гликозиды, аналептики, кардиотонические средства), применение противосудорожных средств, нейролептиков, десенсибилизирующих и других средств.

Сложность оказания медицинской помощи в очаге поражения и этапах медицинской эвакуации определяется рядом медико-тактических особенностей, главными из которых являются: массовое поступление пораженных, наличие длительного (до 24 часов) скрытого периода и отсутствие антидота для большинства АОХВ. В связи с этим принципы терапии пораженных ОВ и АОХВ рассматриваются с позиций доказательной медицины (ЕВМ), отражающих необходимые требования: научную обоснованность, эффективность применяемых лекарственных средств и их экономичность. Согласно положениям ЕВМ, технологический процесс выбора оптимальной медицинской деятельности представляет собой информационное исследование, включающее стандартные атрибуты: цель, задачи, определение меры и единиц исследования, результаты и их обсуждение, выводы. Таким образом, задачи исследования представляют собой направления поиска групп лекарственных средств, обеспечивающих коррекцию основных патогенетических элементов.

Для поиска конкретных лекарственных средств в качестве информативных источников могут быть использованы:

- "Библиотека доказательной медицины";
- "Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств" (Российский национальный формуляр, содержащий сведения о разрешенных в России лекарственных препаратах и принципах рациональной фармакотерапии (его прототипом является Британский национальный формуляр);
- переводной ежегодный справочник "Доказательная медицина (или оригинал - "Clinical Evidence", который публикуется издательским домом BMJ Publishing Group на английском языке и обновляется два раза в год);
- "Ежегодный справочник клинических руководств, рекомендаций и протоколов", подготовленный ведущими российскими научными коллективами в рамках национальной программы по стандартизации;
- Интернет-ресурсы: Medline, Cochrane Library, Adonis и др.

Опыт развития системы стандартизации в российском здравоохранении и преподавания доказательной медицины позволяют надеяться, что с использованием основных положений и технологий доказательной медицины, оказание медицинской помощи станет более эффективным и соответствующим требованиям к современной медицинской практике.

#### Вопросы для самоконтроля:

1. Предмет токсикологии, основные разделы научной дисциплины.
2. Общая характеристика и классификация токсичных веществ.
3. Понятие о токсическом процессе, токсикокинетике и токсикодинамике.
4. Основные категории токсических доз: допустимые, пороговые, эффективные, инкапацирующие и смертельные.
5. Основные типы действия токсических веществ (местное, рефлекторное, резорбтивное).

## Глава 2. Токсичные химические вещества раздражающего действия

Отравляющие вещества раздражающего действия (ирританты, от англ. Irritant - раздражение) по взглядам экспертов Всемирной организации здравоохранения относятся к веществам кратковременного действия. Имеется в виду, что эти вещества вызывают отравления, протекающие в короткий срок - клинические проявления подчас ограничиваются периодом воздействия веществ.

Раздражающие ОВ именуют еще “полицейскими газами”, “полицейскими дымами”. Связано это с тем, что примерно 40 лет назад ирританты стали применяться в мирное время органами охраны правопорядка. Подобное применение ирритантов началось в 1954 году, когда они были приняты на вооружение полицией и национальной гвардией США.

В настоящее время ОВ раздражающего действия имеются на вооружении Вооруженных Сил РФ и органов охраны правопорядка.

Широкое применение получило “бытовое” использование раздражающих веществ - аэрозольные баллончики, патроны, снаряженные веществами этой группы, и применение ирритантов как с целью самообороны, так и нападения. Законодательство Российской Федерации допускает возможность применения населением газового оружия с целью самообороны. В связи с этим врачи любой специальности могут столкнуться в своей практике с пораженными данной группой отравляющих веществ, являющихся основой газового оружия.

Многие химические соединения обладают способностью оказывать раздражающее действие — вызывать развитие воспалительного процесса в тканях при контакте с ними. При этом первичный характер изменений зависит от химических свойств вещества, а последующее воспаление не связано с природой первичного поражения.

Избирательно действующие раздражающие яды (кислоты, щелочи, вещества с кислотными и основными свойствами, амины, альдегиды и их галоидопроизводные, некоторые аминосоединения и многие другие) часто используются в промышленности. В списке "ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны" 8,7 % составляют избирательно раздражающие яды. Среди химических загрязнителей окружающей среды также немало подобных веществ. В силу особенностей вредного действия на организм — способности вызывать у работающих неприятные субъективные ощущения и легко обнаруживаемые поражения кожи, слизистых оболочек глаз и дыхательной системы — вещества с раздражающими свойствами издавна находятся в поле зрения гигиенистов и токсикологов.

В последние годы установлены гигиенические нормативы содержания в воздухе рабочей зоны и атмосфере населенных мест для многих новых химических загрязнителей окружающей среды с раздражающими свойствами (четырехфтористая сера, хлорангидрид кретоновой кислоты и

др.). Среди первых веществ, для которых в нашей стране установлены в 1922 г. ПДК в воздухе рабочей зоны, были сернистый ангидрид, окислы азота и хлористый водород.

### **Общая характеристика веществ раздражающего действия**

Токсичные вещества раздражающего действия - химические соединения, вызывающие кратковременную потерю личным составом войск или населением боеспособности (трудоспособности) вследствие раздражения слизистых оболочек глаз, верхних дыхательных путей и иногда кожных покровов.

Смертельное действие для ирритантов нехарактерно и возможно только при поступлении в организм очень высоких доз этих веществ, в десятки-сотни раз превышающих обычно используемые. Выведение живой силы из строя с помощью ирритантов достигается в результате воздействия на людей их пара или аэрозоля, отсюда токсикологическая характеристика этих веществ -  $IC$  - минимально действующая концентрация, так как эффект от применения ирритантов развивается с первой секунды воздействия вещества на человека. Для характеристики более выраженных эффектов используют такие показатели, как  $IC_{t50}$  и  $LC_{t50}$ . Кроме значения  $IC$  оценивают начальную и непереносимую концентрацию ирритантов.

*Начальной (пороговой) концентрацией*  $C_{нач}$  называется минимальная концентрация раздражающего вещества, вызывающая раздражение слизистых оболочек глаз, верхних дыхательных путей или кожи. В атмосфере, содержащей ирритант в начальной концентрации, возможно непродолжительное нахождение людей без противогаза.

*Непереносимой концентрацией*  $C_{нен}$  называется концентрация раздражающего вещества в атмосфере, не допускающая даже кратковременного пребывания в ней людей без противогазов.

Таким образом, раздражающие вещества относятся к быстродействующим веществам. В то же время они являются, как правило, кратковременно действующими, поскольку после применения соответствующих средств защиты или после выхода из зараженной атмосферы признаки отравления проходят через минуты-десятки минут.

### **Механизм токсического действия и клинические проявления.**

При острых ингаляционных воздействиях раздражающими ксенобиотиками у пострадавших возможно развитие (в зависимости от концентрации и продолжительности экспозиции, реактивности организма и особенностей действия вещества) от острого токсического ларингофарингита и (или) бронхита до токсической пневмонии и отека легких. Значительное место в течении острой интоксикации принадлежит рефлекторным реакциям, которые обусловлены сильным раздражением интерорецепторов бронхиального дерева и могут сопровождаться выраженными расстройствами моторики.



Длительное профессиональное ингаляционное воздействие раздражающих ядов в низких концентрациях (превышающих ПДК в воздухе рабочей зоны в 3 раза и более) приводит к хроническим поражениям органов дыхания работающих, которые могут иметь различную распространенность и выраженность. В некоторых случаях процесс ограничивается нарушениями в верхних дыхательных путях (катаральные, атрофические, реже — гипертрофические изменения слизистой оболочки), в других, наиболее часто встречающихся случаях, имеет место поражение более глубоких отделов дыхательного тракта с развитием хронического токсического бронхита и пневмосклероза.

При попадании на кожу раздражающие яды способны вызывать различные ее нарушения — от легкой формы контактного дерматита до тяжелых некротических изменений с образованием медленно заживающих кровоточащих язв.

В последние годы активно изучается роль раздражающих ядов в развитии аллергических нарушений дыхательной системы у населения. Предполагается, что определенную роль в патогенезе указанных заболеваний играет стимуляция раздражающими веществами (такими как сернистый ангидрид и двуокись азота) образования медиаторов воспаления — противовоспалительных цитокинов (в том числе —  $\alpha$ -фактора некроза опухолей и интерлейкина-1), хемокинов (интерлейкина-8), окиси азота и др.

Г. Гендерсен и Х. Хаггард не только выделяли группу раздражающих ядов, но и разделяли ее на две подгруппы. К первой — "первично раздражающие вещества" относятся соединения, обладающие в основном раздражающим действием. Ко второй — "вторичным раздражающим" относятся химические соединения, действие которых суммируется за счет общего токсического и раздражающего компонентов.

Критерием включения вещества в группу является величина зоны специфического раздражающего действия. Если раздражающее действие вещества проявляется в концентрации ниже, чем общетоксический эффект, то оно относится к избирательно действующим раздражающим ядам.

От величины действующей концентрации вещества зависит и обширность поражения дыхательного тракта. Некоторые вещества (моноклористая сера) вызывают одновременные изменения и в глубоких, и в верхних отделах дыхательного тракта. Учитывая некоторые физико-химические свойства и, в частности, растворимость в воде, можно предположить, что преимущественное поражение того или иного отдела дыхательного тракта связано со способностью хорошо растворимых в воде веществ задерживаться верхними отделами дыхательного тракта, а плохо растворимых — проникать в глубокие отделы дыхательной системы.

Известно, что содержание свободных клеточных элементов в легких изменяется при воздействии многих факторов внешней среды. Выдвигались предположения использовать этот показатель для интегральной оценки качества атмосферного воздуха.

Нервно-рефлекторный механизм токсического действия ирритантов представляется следующим образом. Дымовые частицы раздражающих веществ, оседая на слизистые оболочки дыхательных путей и глаз, растворяются и создают многочисленные очажки с весьма высокой концентрацией яда, которые раздражают чувствительные окончания тройничного и блуждающего нервов, поэтому помимо болей в месте аппликации возникают рефлекторные реакции болевого, моторного и секреторного характера в органах, иннервируемых тройничным и блуждающим нервами (боли в челюстных и лобных пазухах, спазм век и обильное неукротимое слезотечение, нарушение ритма дыхания, сужение кровеносных сосудов, повышение артериального давления и др.).

В результате одновременного раздражения рецепторов верхних и нижних отделов дыхательных путей возникают рефлексы-антагонисты. Из ЦНС одновременно поступают импульсы как замедляющие дыхание, так и ускоряющие его; при этом дыхание становится неритмичным, спазматическим, что субъективно проявляется в виде мучительного удушья. Раздражающие вещества, действуя непосредственно на слизистую оболочку, вызывают ее гиперемии и отек, что ведет к сдавливанию нервных окончаний и дополнительному раздражению их.

Нервные структуры воспринимают, передают, отражают действие раздражающих веществ на покровные ткани.

Первичным звеном в цепи событий, развивающихся при действии веществ на орган зрения, носоглотку, дыхательные пути, являются чувствительные нейроны тройничного, блуждающего и языкоглоточного нервов. При контакте ядов с кожными покровами первичным звеном восприятия раздражения являются нервные окончания чувствительных нейронов сегментарного аппарата спинного мозга.

Возможны два механизма действия химических веществ на нервные окончания:

- Прямое, приводящее к нарушению метаболизма в нервных волокнах и их возбуждению;
- Опосредованное—через активацию процессов образования в покровных тканях брадикинина, простагландинов, серотонина и других биологически активных веществ, которые вторично возбуждают окончания ноцицептивных (от. Лат. Nocеus-вредный) волокон.

Помимо местного и рефлекторного действий ирритантов возможно и резорбтивное их действие. Особенности его при поражении тем или иным веществом будут зависеть от элементов структуры, освобождающихся в результате гидролиза - мышьяк, хлор, циангруппа и т.д.

#### *Клиническая картина поражения*

При вдыхании аэрозолей веществ раздражающего действия развивается клиническая картина отравления с симптомами раздражения дыхательных путей, нарушений функций сердечно-сосудистой системы и дыхания. Различают три степени отравления: легкую, среднюю и тяжелую, которым

соответствуют легкая, сильная и нетерпимая степени раздражения дыхательных путей.

При легкой степени отравления имеет место незначительное раздражение верхнего отдела дыхательных путей, которое проявляется в виде чихания, першения в носу и носоглотке с расширением сосудов слизистой оболочки зева. Явления раздражения переносятся без особого труда, боеспособность и трудовая деятельность почти не страдают.

При средней степени отравления симптомы раздражения слизистых оболочек носа и носоглотки становятся более выраженными. При этом в процесс вовлекаются средние отделы дыхательных путей. У пострадавшего появляются неудержимое чихание, истечение слизи из носа, слюно- и слезотечение, кашель, боль за грудиной. Слизистая оболочка полости носа гиперемирована и отечна. К загридинным болям, переносимым с трудом, присоединяются боли в области лобных пазух. Дыхание становится неритмичным и учащенным. Появляются головная боль и тошнота. Возможна потеря трудоспособности на несколько минут.

При тяжелой степени отравления поражаются все отделы дыхательных путей. Для этой степени интоксикации характерно наличие нетерпимых болей за грудиной. Объективно: обильный насморк, непрерывное чихание, отечность мягкого неба и задней стенки глотки, диффузная гиперемия слизистой оболочки зева, покраснение и отечность конъюнктивы, слезотечение, замедленное и поверхностное дыхание, лицо цианотично, конечности холодные на ощупь.

Тяжелые отравления арсинами (мышьяк содержащими веществами) сопровождаются моторными, сенсорными и психическими расстройствами. Ощущаются боли в суставах и мышечная слабость, наблюдаются нарушения координации движений, иногда - паралич отдельных групп мышц.

Более подробно остановимся на отдельных представителях

Вещество CS Впервые синтезирован в 1928г. Corson & Stoughton (назван в их честь), которые изучали реакцию конденсации альдегидов с малонитрилом. Из десяти синтезированных соединений только три обладали раздражающим действием: р-метокси-, р-гидрокси и о-хлор - бензилиденмалонитрилы. С 1965 года CS и рецептуры на его основе начали широко применяться американскими войсками во время войны во Вьетнаме. Опыт этого использования показал, что CS, являясь эффективным ирритантом, обладает тератогенными свойствами. В связи с этим в 1973 году он был снят с вооружения полиции.

Силовые структуры имеют в своем распоряжении обычно химические средства армейского образца и аэрозольные баллончики с повышенным содержанием CS - 5% и более. В России к ним относится серия баллончиков производства ЗАО "Техкрим" - "Сирень", "Резеда", и "Зверобой", причем два последних содержат сочетание CS и МПК. Аналогичная комбинация ирритантов используется для снаряжения баллончика "Терен-4М",

выпускаемого украинским предприятием "Эколог" для охранных структур. Полиция Великобритании использует аэрозольный баллончик с 5% раствором CS в метилизобутилкетоне.

**Гражданские средства.** В России наиболее известны аэрозольные баллончики серии "Кобра". Кобра-1501 и Кобра-1502 и Рефлекс, снаряжены газом CS с максимально допустимой концентрацией. При благоприятных погодных условиях дальность поражения такого баллончика до 4 метров (обычная дальность - 3 м). Кобра-1502 и Дракон-5802 имеют увеличенный объем, что позволяет довести время непрерывного распыления до 20 сек. Но наибольшим поражающим действием обладают баллончики «Оружие пролетариата» и «Высшая мера», которые содержат максимально разрешенные количества CS (150 мг) и МПК (1000мг), последний оказывает сильный раздражающий эффект на органы дыхания, значительно повышающий результативность применения.

Рецептуры или токсические смеси на основе CS предназначены для создания стойкого аэрозоля методом распыления. Рецепт CS-1 содержит 5% силикагеля, предотвращающего комкование CS, и представляет собой микроскопически тонкий порошок, сравнимый с тальковой пудрой. Она сохраняет токсическое действие до 5 суток. Рецепт CS-2 - это смесь CS-1, обработанная водоотталкивающим силиконом, благодаря чему она приобретает сыпучесть, устойчивость к метеорологическим воздействиям и способность длительное время находиться в приземном слое атмосферы. Рецепт CS-2 сохраняет раздражающие свойства до 1,5 месяцев после применения.

Аэрозоль CS оказывает сильное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз и верхних дыхательных путей, которые проявляются в виде обильного слезотечения, мучительного жжения в области носоглотки и за грудиных болей.

В последние годы во Франции все большее распространение получают **гели** на основе CS. Их применяют для отражения агрессии в помещениях, они заливают лицо противника подобно плевку верблюда, но не поражают окружающих. Гели значительно эффективнее обычных аэрозолей, поскольку физически заклеивают глаза и агрессор сразу теряет ориентацию, жжение ирританта дополняет нейтрализующий эффект. Часто гели бывают с красной или другой краской, чтобы видеть место попадания и дополнительно выключить зрение.

Восприимчивость к действию CS меняется в зависимости от температуры внешней среды, увеличиваясь в летнее время и уменьшаясь на холоде. Особенно это касается кожно-раздражающего действия. Чувствительность людей к действию CS различна. В экспериментах, было показано, что большую устойчивость к действию CS показали испытуемые, имевшие более высокий коэффициент интеллекта. Имеет значение, также цвет кожи и глаз.

Для защиты от CS применяют противогаз. В некоторых случаях (жаркая погода) при применении вещества по войскам, получившим тяжелую

физическую нагрузку, необходимы средства индивидуальной защиты кожи. Уничтожают CS кипячением в водно-спиртовых растворах щелочей.

Вещество CR В Великобритании CR был отобран в качестве потенциального полицейского раздражающего вещества в начале 70-х годов для замены CS. Применяется в виде тонкодисперсного аэрозоля в чистом виде, в виде пиротехнических смесей или растворов.

Вещество CR обладает сильным раздражающим действием на глаза, носоглотку и кожу. При контакте аэрозоля со слизистыми оболочками глаз возникает обильное слезотечение, резь в глазах, возможна временная потеря зрения. Вдыхание аэрозоля вызывает сильный кашель, чихание, насморк. При попадании CR на кожу степень поражения определяется дозой вещества и влажностью кожи.

При дозе CR 2 мг через 10 минут наблюдается покраснение кожи. Доза 5 мг сухого или 0,6 мг увлажненного CR уже через 5 минут вызывает ощутимое раздражение и эритему кожи. Для достижения подобного эффекта необходимо попадание на кожу около 10 мг CR. Если же на тело попадает 20 мг CR, то возникают сильное жжение кожи и нестерпимая боль, сравнимая с болью от термического ожога II степени.

По сравнению с CS и CN эритема проходит быстрее. Болевые ощущения и покраснение исчезают через 15-30 минут после удаления ОВ.

Являясь хорошо растворимым в воде соединением, CR может быть применен в водных рецептурах. Токсический эффект будет ярко выражен и при ненастойчивом смывании порошка CR с кожных покровов и слизистых.

Вещество CN (хлорацетофенон, “черемуха”). Еще в годы II мировой войны различные страны создали большие запасы CN, готовые к боевому применению. В последнее время CN не потерял своего значения. В 60-е годы американская армия применяла его во время войны во Вьетнаме.

В армии США разработаны рецептуры на основе CN, позволяющие применять его в любое время года с помощью дисперсионных боевых приборов - ранцевых и съемных механических генераторов аэрозолей, химических гранат, которые переводят CN в аэрозоль методом взрыва. CN входит в состав жидких и твердых учебных рецептур многих армий. На сегодня это основное вещество, используемое в России для самообороны и органами охраны правопорядка. Его производство хорошо налажено.

Вещество CN - типичный лакриматор. Слезотечение возникает при  $C_{нач.}$  0,0005 мг/л. При такой концентрации помимо обильного слезотечения возможно раздражение кожи лица и шеи.

В чистом виде CN представляет собой бесцветное кристаллическое вещество с приятным запахом цветущей черемухи. Технический продукт может иметь окраску от соломенно-желтой до серой.

CN практически не реагирует с водой и может даже перегоняться с водяным паром без заметного разложения. Очень медленно взаимодействуют

с ним щелочи в водных растворах. Только при кипячении в спиртовых или водно-спиртовых растворах щелочей CN гидролизуются.

Для защиты от аэрозоля CN достаточно надеть противогаз. Для дегазации CN применяют подогретые водно-спиртовые растворы сернистого натрия.

Вещество ДМ. В 1918 году было предложено Р.Адамсом (США) в качестве ОВ (адамсит). Применено в первой мировой войне.

Адамсит - типичный стернит, вызывающий раздражение слизистых оболочек верхних дыхательных путей в концентрации  $C_{нач.}=0,0001$  мг/л. Явления раздражения наступают не сразу после вдыхания аэрозоля, а через 5-10 минут. Концентрация 0,0004 мг/л уже непереносима в течение одной минуты.

Адамсит действует исключительно через органы дыхания, выводя живую силу из строя в более низких концентрациях, чем все известные до него раздражающие вещества. Надежной защитой от ДМ служит противогаз.

**Природные алкилирующие соединения раздражающего действия.** Среди природных соединений, обладающих алкилирующими свойствами и раздражающим действием, следует выделить капсаицин и его аналоги.

**Капсаицин** — действующее начало красного перца, придающее ему жгучий вкус. Капсаицин — твердое вещество, нерастворимое в воде, хорошо растворимо в органических растворителях и растворах щелочей. Гидролитически устойчиво. Его выделяют из перца или получают синтетическим путем. Обладает выраженным раздражающим действием на слизистые оболочки глаз, верхних дыхательных путей и кожи. Непереносимая концентрация — 0,004 мг/л при экспозиции 1—2 мин.

Синтетические аналоги капсаицина — ванилиламидамы энантовой кислоты также обладают раздражающим действием.

Под названием "перцовый газ" в США, Англии и других странах он используется как компонент изделий для полицейских целей в виде гранат и баллончиков.

### **Принципы лечения. Оказание медицинской помощи пораженным в очаге и на этапах медицинской эвакуации**

*Мероприятия по профилактике* поражения проводят исходя из путей поступления раздражителей.

В качестве *средств индивидуальной защиты* органов дыхания используется фильтрующий противогаз или его шлем-маска в комбинации с респираторным патроном. Для профилактики поражения кожных покровов возможно использование средств индивидуальной защиты кожи.

В качестве рабочей схемы может быть использована следующая очередность проведения мероприятий *специальной обработки*:

- после выхода из очага - удаление раздражителей с одежды выколачиванием или обметанием ее. Эти мероприятия должны быть проведены до снятия средств индивидуальной защиты органов дыхания;

- снятие средств индивидуальной защиты органов дыхания и проведение частичной санитарной обработки, направленной на удаление раздражителей с открытых слизистых и кожи - в полевых условиях - промывание их водой с мылом из фляги, умывание водой с мылом, полоскание полости рта и носа. При наличии возможности более предпочтительно использование 0,5% раствора гидрокарбоната натрия.

Принципы терапии поражений ОВ и АОВХ раздражающего действия рассматриваются с позиций доказательной медицины (ЕВМ), отражающих необходимые требования: научную обоснованность (исходя из рассмотренных представлений о механизме токсического действия раздражителей и патогенезе интоксикаций), а также эффективность применяемых лекарственных средств и их экономичность. Несомненно, приоритетным направлением при оказании медицинской помощи является антидотная терапия.

**1. Антидотная терапия.** *Фицилин* - табельный ингаляционный антидот раздражителей, выпускается в ампулах по 2 мл в ватно-марлевой оплетке. В очаге под шлем-маску противогаза закладываются 1-2 раздавленные ампулы фицилина, вне очага его дают вдыхать при снятом противогазе. Фицилин благотворно действует на рецепторные окончания, снимая патологическую реакцию, нормализует дыхание и сердечно-сосудистую деятельность.

В качестве нетабельного антидота возможно использование *противодымной смеси (ПДС)*.

2. С целью купирования болевого синдрома показано введение ненаркотических анальгетиков (в очаге поражения 1-2 шприц-тюбиков 2% раствора промедола из АИ -1-95 внутримышечно).

3. Для купирования психомоторных реакций может быть рекомендовано введение 1-2 мл 1% раствора феназепама внутримышечно.

4. Для профилактики инфекции органов дыхания показано применение антибиотиков, масляно-щелочных ингаляций.

5. Поражения кожи лечат мазями, обладающими местно-анестезирующими свойствами. В настоящее время рекомендуется местное применение кортикостероидных мазей; для лечения везикул и булл - компрессы с раствором азотнокислого серебра (1:1000) на 1 час, в течение 6 дней или с ацетатом алюминия (1:40) трижды в день, по 30 мин. При вторичном инфицировании используют антибиотиковые мази; при необходимости назначают местно антигистаминные препараты. Тяжелые поражения требуют назначения кортикостероидов внутрь. При поражении глаз показано непродолжительное применение глазных капель с местным анестетиком - 1% раствором дикаина или 2% раствором новокаина. При химическом ожоге роговицы, для предотвращения помутнения, рекомендуется орошение глаз растворами унитиола и тиосульфата натрия.

Содержание мероприятий по оказанию медицинской помощи пораженным раздражителями в очаге и на этапах медицинской эвакуации можно представить в виде следующего алгоритма

### Первая помощь

в очаге:

- надеть противогаз,
- под шлем-маску противогаза заложить раздавленную ампулу с фицилином или ПДС,

- выйти за пределы очага

вне очага:

- снять проивогаз,
- вдыхать пары фицилина или ПДС,
- обильно промыть глаза водой, прополоскать рот и носоглотку,
- при сильных болях - промедол 2% раствор - 1-2 мл внутримышечно (из аптечки индивидуальной)

### Доврачебная помощь

- вдыхать пары фицилина или ПДС,
- обильно промыть глаза, прополоскать рот и носоглотку 2% раствором гидрокарбоната натрия,
- по показаниям - промедол, кордиамин, феназепам,
- при поражениях кожи - мазевая повязка

### Первая врачебная помощь

- частичная санитарная обработка водой с мылом с заменой обмундирования (одежды),
- по показаниям - анальгетики, аналептики, закапывание в глаза обезболивающих (дикаин) и применение глазных мазей, наложение мазевых повязок,

- при поражениях средней и тяжелой степени - антибиотики

### Квалифицированная медицинская помощь

- полная санитарная обработка
- купирование болевого синдрома,
- антибиотики,
- масляно-щелочные ингаляции,
- лечение поражений кожи,

### Вопросы для самоконтроля:

- 1.Общая характеристика токсичных веществ раздражающего действия.
- 2.Механизм токсического действия и клинические проявления.
- 3.Особенности токсического действия CN.
- 4.Особенности токсического действия CR.
- 5.Особенности токсического действия DM.
- 6.Особенности токсического действия SC.
- 7.Принципы лечения. Оказание медицинской помощи пораженным в очаге и на этапах медицинской эвакуации



### Глава 3 Токсичные химические вещества пульмонотоксического действия

Одной из наиболее актуальных проблем неотложной медицины является острая дыхательная недостаточность, которая встречается при различных патологических состояниях, определяя прогноз для жизни больного. Среди многих форм острой дыхательной недостаточности наименее изученным и недостаточно известным является так называемый респираторный дистресс - синдром взрослых (РДСВ), возникающий при повреждении альвеолярно-капиллярной мембраны в результате воздействия на нее различных экзогенных веществ (ядовитые газообразные вещества, героин, аллергены и др.) и эндотоксинов. В литературе этот синдром обозначается как “шоковое легкое”, некардиогенный отек легких. В клинической практике наиболее часто врачи сталкиваются с РДСВ при различных эндотоксикозах, при вдыхании паров высокотоксичных веществ, аспирации содержимого желудка, утоплениях, острых аллергических реакциях.

Ниже рассматриваются механизмы развития РДСВ при поражениях высокотоксичными веществами, имеющими военное и техногенное значение, а также клиника и основные направления комплексной терапии данной патологии.

**Удушающими (пульмонотоксикантами)** называют вещества, которые при ингаляционном воздействии вызывают повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны, в результате чего нарушается газообмен и развивается гипоксия.

К веществам этой группы относятся ОВ: табельное - фосген, нетабельные - дифосген, хлорпикрин и многие ТХВ: хлор, азотная кислота и ее оксиды, треххлористый фосфор, пятифтористая сера, изоцианаты, аммиак, гидразин, сернистый ангидрид, паракват и др.

По своему химическому составу все эти вещества можно разделить на группы:

1. Группа хлора (хлор, хлорпикрин, фосген, дифосген и др.).
2. Группа серы (сернистый ангидрид, серный ангидрид и др.).
3. Группа фтора (фтористый водород, оксид фтора, пятифтористая сера).
4. Группа азота (азотная и азотистая кислоты, гидразин, оксиды азота).
5. Гетероциклические соединения (паракват, алкалоиды, пиридин и др.).

По особенностям токсического действия пульмонотоксиканты относят к двум группам:

- 1) Вещества быстрого действия (со скрытым периодом до 4 часов):
  - сильноприжигающие (хлор, сернистый ангидрид),
  - слабоприжигающие (хлорпикрин, оксиды азота, пятифтористая сера),

- с общеядовитым действием (азотная кислота и ее оксиды),
- с нейротропным действием (аммиак, гидразин).

2) Вещества медленного действия (со скрытым периодом более 4 часов):

- сильноприжигающие (фосгеноксим, бромбензилцианид),
- слабоприжигающие (фосген, дифосген),
- с общеядовитым действием (диоксид серы).

Группа пульмонотоксикантов является одной из первых в ряду ОВ. 22 апреля 1915 года можно считать “днем рождения” химического оружия, когда у бельгийского города Ипр немецкой армией был применен хлор.

Фосген был получен английским химиком Деви в 1812 году при взаимодействии оксида углерода и хлора при воздействии солнечного света, что и явилось причиной его названия (по-гречески “фосген” - светорожденный). В качестве ОВ он был впервые применен Германией в декабре 1915 года против французских войск. В армии США фосген рассматривают в качестве табельного ОВ, ему присвоен шифр “СС”.

Фосген широко применяется в химической промышленности как полуфабрикат для синтеза красок и других веществ, поэтому его производство налажено во многих странах в больших количествах.

Хлорпикрин впервые был получен в 1848 году действием хлорной извести на пикриновую кислоту (отсюда и название “хлорпикрин”); а в качестве ОВ применялся в первую мировую войну с мая 1916 года. В армии США ему присвоен шифр “PS”, он используется в составе учебных рецептур. В Вооруженных Силах РФ хлорпикрин в низких концентрациях (8,5 мг/л) используется для проведения газоокуривания (проверка герметичности). Хлорпикрин применяется в сельском хозяйстве в качестве дезинсектанта, для фумигации почвы, складов, для обработки зерна и дератизации.

Паракват применяется в сельском хозяйстве в качестве гербицида. Рассматривается как потенциальный диверсионный яд, так как поступление в организм происходит с водой, в которой он хорошо растворим. Паракват - единственный из рассматриваемых пульмонотоксикантов поступает в организм неингаляционным путем.

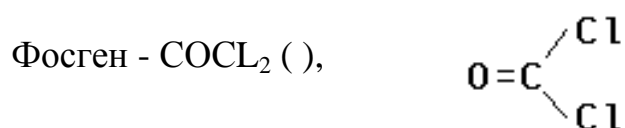
Фтор, азотная кислота, гидразин нашли применение в ракетной технике как компоненты жидких ракетных топлив. Гидразины, кроме того, используются в качестве фотографических проявителей, консервантов, инсектицидов, в производстве пластмасс, клея, смол, резины, а также в медицине в составе противотуберкулезных препаратов (тубазид, фтивазид).

Хлор применяется в органическом синтезе, для дезинфекции, хлорирования воды, в сельском хозяйстве.

Аммиак (28-29% раствор аммиака) применяется в химической, кожевенной, текстильной, бумажной промышленности, в производстве искусственного волокна, в мыловарении, в алюминиевом производстве, в холодильных установках и др.

Таким образом, вещества этой группы широко применяются в промышленности и сельском хозяйстве. Постоянная тенденция к росту объема производства, использования, хранения и перевозок химических веществ, увеличивает потенциальную возможность возникновения химически опасных аварий, связанных с утечкой АОХВ. Например: г. Горький (1966г.), вылив на землю 27,7 тонн хлора: 1803 пострадавших, 73 смертельных случая; г. Ионава, НПО “Азот” (1989г.) - разрушение емкости с 7 тыс. тонн аммиака (57 пострадавших, 7 смертельных случаев); г. Днепродзержинск, ПО “Азот” (1989г.) - вылив из трубопровода 275 кг фосгена (20 пострадавших).

### **Физико-химические и токсические свойства токсичных химических веществ пульмонотоксического действия**



является хлорангидридом угольной кислоты. Представляет собой бесцветную жидкость с температурой кипения  $+8,2^{\circ}\text{C}$ . При более высоких температурах и обычном давлении превращается в парообразное состояние и имеет запах прелого сена или гнилых фруктов. Является типичным нестойким веществом (стойкость на местности летом - до часа, зимой - несколько часов). Летучесть фосгена при температуре  $+20^{\circ}\text{C}$  равна 6370 мг/л воздуха. Пары его в 3,5 раза тяжелее воздуха. Фосген является липидотропным веществом, т.е. плохо растворяется в воде и хорошо - в органических растворителях, жирах, липидах. Фосген действует исключительно ингаляционным путем.  $\text{CL}_{50}=3,2$  мг\*мин/л;  $\text{CL}_{100}=5$  мг\*мин/л,  $\text{IC}=1,6$  мг\*мин/л. Фосген обладает способностью к кумуляции, т.е. в организме происходит накапливание токсических эффектов от его несмертельных доз, причем сумма этих проявлений может привести к гибели. При применении фосгена санитарной обработки и дегазации не требуется.

Дифосген по молекулярному составу представляет собой удвоенную молекулу фосгена  $(\text{COCl}_2)_2$ . По химическому строению является трихлорметиловым эфиром фосгена. Представляет собой бесцветную жидкость с запахом гнилых фруктов. Температура кипения  $+128^{\circ}\text{C}$ , температура замерзания  $-57^{\circ}\text{C}$ . Летучесть при  $+20^{\circ}\text{C}$  равна 120 мг/л. Плотность по воздуху равна 6,9. Стойкость: летом - 2-3 часа (в лесу до 10 часов), зимой - до суток. Является липидотропным веществом - мало растворим в воде и хорошо - в органических растворителях. Гидролизуется водой и обезвреживается щелочами. Действует только ингаляционно. Токсические свойства аналогичны фосгену.

Хлорпикрин -  $\text{CCl}_3\text{NO}_2$ , трихлорнитрометан, представляет собой желтоватого цвета жидкость с резким раздражающим запахом (в низких

концентрациях имеет запах цветочного меда). Температура кипения  $+113^{\circ}\text{C}$ , температура замерзания  $-66,2^{\circ}\text{C}$ . Летучесть при  $+20^{\circ}\text{C}$  равна  $165\text{мг/л}$ . Пары его в 5,7 раз тяжелее воздуха. Относится к нестойким ОВ. Является липidotропным веществом. Растворяется в ОВ и сам является для них растворителем. Дегазируется щелочами. В концентрации  $0,009\text{ мг/л}$  оказывает сильное слезоточивое действие, что используется для проверки герметичности противогазов (газоокуривание), а при концентрации  $2\text{ мг/л}$  и экспозиции 10 мин развивается смертельное поражение с явлениями токсического отека легких.  $\text{CL}_{50}=20\text{ мг/л}$ .

Хлор -  $\text{CL}_2$  - зеленовато-желтоватый газ, обладающий своеобразным резким запахом, почти в 2 раза тяжелее воздуха, легко сжижается в тяжелую желто-зеленую жидкость, которую хранят в стальных баллонах. Испаряясь на воздухе, жидкий хлор образует белый туман, 1 л жидкого хлора соответствует 463 л газа. Случайный взрыв емкости с хлором приводит к образованию облака газа, которое вследствие его тяжести стелется по земле, заполняя почти все углубления в почве (канавы, овраги, подвалы). Хлор - сильный окислитель. Взрывоопасен при смешивании с водородом. Не горит, но пожароопасен. Поддерживает горение многих органических веществ. Порог восприятия хлора -  $0,003\text{ мг/л}$ , ПДК в воздухе рабочей зоны помещения -  $0,001\text{ мг/л}$ , концентрация  $0,002-0,006\text{ мг/л}$  вызывает заметное раздражающее действие, концентрация  $0,012\text{ мг/л}$  с трудом переносится.  $\text{CL}_{100}=0,033\text{ мг/л}$ .

Азотная кислота  $\text{HNO}_3$  обычно в своем составе содержит примесь диоксида азота  $\text{NO}_2$  и представляет собой дымящую на воздухе жидкость желтого цвета с характерным раздражающим запахом. Ее плотность составляет 1,52. Температура кипения  $+86^{\circ}\text{C}$ , температура плавления -  $41,2^{\circ}\text{C}$ . Хорошо растворяется в воде. Является сильнейшим окислителем, разъедает металлы, окисляя их; разрушает органические вещества, часто с воспламенением.

Четырехокись азота ( $\text{NO}_2$ ) - бесцветная жидкость со сладковато-острым запахом, плавится при температуре  $-9,3^{\circ}\text{C}$ , при нагревании разлагается на  $\text{NO}_2$ , а затем на  $\text{NO}$  и кислород. При малых концентрациях (до  $0,1-0,2\text{ мг/л}$ ) пары азотной кислоты и nitрогазы оказывают раздражающее действие, при высоких концентрациях ( $0,2-0,4\text{ мг/л}$ ) вызывают токсический отек легких. ПДК для воздуха рабочей зоны  $0,005\text{ мг/л}$ . Поражения возможны как при ингаляционном воздействии, так и в результате местного прижигающего действия.

Фтор  $\text{F}_2$  - газ бледно-желтого цвета с раздражающим запахом.

Является сильным окислителем, при реакции с металлами и органическими веществами воспламеняется. Из соединений фтора наиболее часто применяются: трифторид хлора  $\text{CLF}_3$  - газ с температурой плавления -  $32^{\circ}\text{C}$  и температурой кипения  $-12,1^{\circ}\text{C}$ ; оксид фтора  $\text{F}_2\text{O}$  - газ с температурой кипения  $-144^{\circ}\text{C}$ ; пятифтористый бром  $\text{Br}_2\text{F}_5$  - жидкость с температурой кипения  $+40,5^{\circ}\text{C}$  и температурой плавления  $-61,3^{\circ}\text{C}$ . Все эти соединения

также являются сильными окислителями. ПДК фтора и его соединений составляют 0,00003 мг/л.  $CL_{50}=0,3$  мг/л.

Бромбензилцианид был применен в качестве ОВ в 1918 году, однако боевой проверки не получил из-за окончания войны. В армии США известен под шифром "СА". Представляет собой бесцветные кристаллы с температурой плавления  $+25^{\circ}C$ , температурой кипения  $+132^{\circ}-134^{\circ}C$ . Летучесть при  $+20^{\circ}C$  равна 0,13 мг/л. Плотность паров по воздуху составляет 6,6. Мало растворим в воде, хорошо - в органических растворителях. Обладает способностью к детонации. Обладает сильным раздражающим действием. Пороговая концентрация составляет 0,00015 мг/л.  $CL_{100}=0,35$  мг/л. Дегазируется сернистым натрием в водно-спиртовых растворах.

Аммиак ( $NH_3$ ) - газ с резким запахом. Хорошо растворим в воде. Горит при наличии постоянного источника огня. Пары образуют в воздухе взрывоопасные смеси. В низких концентрациях оказывает раздражающее действие, а в средних может привести к развитию токсического отека легких. ПДК в воздухе рабочей зоны составляет 0,02 мг/л.

Гидразин  $NH_2-NH_2$  - бесцветная жидкость с температурой кипения  $+113,5^{\circ}C$ . Хорошо растворим в воде, водные растворы обладают щелочными свойствами. Гидразин взрывоопасен. Сильный восстановитель. Поступает в организм перкутанно и ингаляционно. ПДК в воздухе рабочей зоны - 0,0001 мг/л.  $CL_{50}=0,4$  мг/л.

Воздействие на человека пульмонотоксикантов приводит к развитию токсического отека легких (ТОЛ). Современные представления о механизме развития ТОЛ, патогенезе, клинике и лечения возникающего патологического состояния основаны на представлениях о строении и функциях аэрогематического барьера (далее АГБ) (рис.3.1.).

Эндотелий капилляра составляет 30-33% в составе АГБ и выполняет ряд функций:

- механический барьер;
- осуществление пассивного газообмена;
- мощнейшая метаболическая система, которая "убирает" из крови излишнее количество вазоконстрикторов. При этом их содержание в крови снижается: серотонина - на 48-98%, норадреналина - на 40%, брадикинина - на 80%. Адреналин в легких метаболизму не подвергается.

Базальная мембрана является основой для этих клеток.

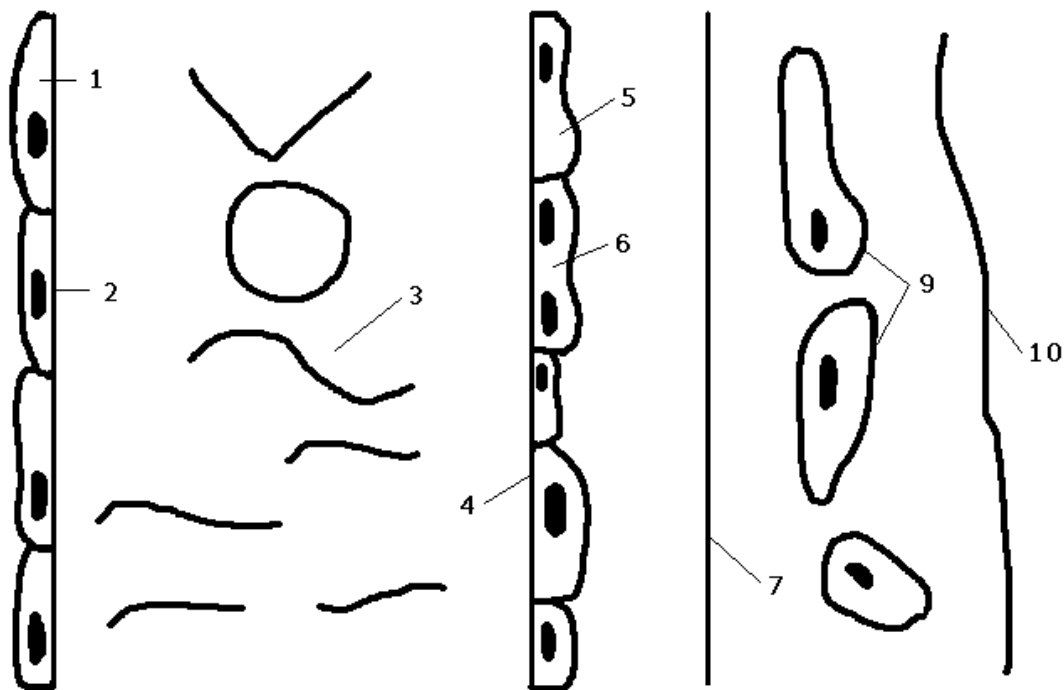


Рисунок 3.1. Строение аэрогематического барьера

- 1 - эндотелиальные клетки капилляра
- 2 - базальная мембрана капилляра
- 3 - интерстиций
- 4 - базальная мембрана альвеол
- 5 - пневмоциты 1 порядка
- 6 - пневмоциты 2 порядка
- 7 - водная фаза внутренней поверхности альвеолы
- 8 - поверхностно-активное вещество
- 9 - альвеолярный макрофаг
- 10 - антиателектатический фактор (сурфактант)

Интерстиций. В зоне газообмена две базальные мембраны практически сливаются. Интерстиций заметен только в местах соединения альвеол. В интерстиции могут содержаться лимфоциты, фибробласты, другие клетки. В развитии токсического отека легких интерстиций со своим содержимым принципиального значения не имеет, хотя составляет 36-37% АГБ.

Базальная мембрана альвеол служит основой для пневмоцитов 1 и 2 порядка.

Пневмоциты 1 порядка осуществляют газообмен, а пневмоциты 2 порядка являются матрицей - при десквамации пневмоцитов 1 порядка пневмоцит 2 порядка делится и переходит в пневмоцит 1 порядка. Кроме того, пневмоциты 2 порядка ведут синтез сурфактанта.

Альвеолярные макрофаги составляют от 3 до 19% АГБ и их количество зависит от качества вдыхаемого воздуха. Чем воздух грязнее, тем больше макрофагов.

Сурфактант - это двухслойное образование, состоящее из водной фазы (коллоидный осмотический раствор белков), на которой находятся фосфолипиды. Сурфактант выполняет следующие функции:

1. Препятствует спадению альвеол.
2. В разнокалиберных альвеолах поддерживает одинаковое давление воздуха.
3. Выполняет бактерицидную функцию. Попавшая в альвеолу микрочастица удаляется из нее от дна к устью по градиенту концентрации сурфактанта.
4. Сурфактант облегчает перемещение кислорода через АГБ.
5. Сурфактант обеспечивает ламинарное движение воздуха в альвеоле.

### **Механизм развития токсического отека легких Патогенез интоксикации**

Для объяснения развития токсического отека легких выдвинуто несколько теорий, дополняющих друг друга.

#### **1. Теория местных биохимических изменений.**

Фосген поступает ингаляционно в легкие и, оседая на увлажненных слизистых, подвергается гидролизу, в результате которого освобождается угольная и соляная кислоты. Возникающий при этом кратковременный ацидоз тканей активизирует гиалуронидазу, являющуюся фактором тканевой проницаемости. Кроме того, фосген разрушает сурфактант, легко диффундирует через тонкие пневмоциты к эндотелию капилляров, повреждая их. При этом нарушается нормальное соотношение уравнивающих друг друга давлений в сторону повышения проницаемости капилляров и перехода жидкой части крови и форменных элементов в интерстиций, что ведет к значительному утолщению АГБ и нарушению газообмена. Проникновение фосгена в кровь не имеет существенного значения ввиду его быстрого гидролиза. Это является одной из причин сложности создания антидота фосгена.

#### **2. Нервно-рефлекторная теория.**

При воздействии фосгена нервно-рефлекторный механизм патогенеза развития ТОЛ представляется следующим образом. Афферентным звеном нейровегетативной дуги является тройничный и блуждающий нервы, рецепторные окончания которых проявляют высокую чувствительность к парам фосгена и других веществ этой группы (это приводит к нарушению

рефлекса Геринга: дыхание становится частым и поверхностным). В центре блуждающего нерва и других частях ствола головного мозга возникает застойный очаг возбуждения. Это возбуждение эфферентным путем распространяется на симпатические ветви легких. В результате нарушения трофической функции симпатической нервной системы возникает набухание и воспаление альвеолярной мембраны. Авторы теории рассматривают отек легких как защитную реакцию организма, направленную на смывание раздражающего агента. Теория подтверждается тем, что новокаиновая блокада, прерывающая рефлекторную дугу в любом ее отделе, приводит к уменьшению или предупреждению развития ГОЛ в эксперименте.

3. Нейроэндокринная теория трактует ГОЛ как неспецифическую ответную реакцию на стресс со стороны гипоталамо - гипофизарно-адреналовой системы. Под влиянием ацидоза и гипоксемии раздражаются хеморецепторы, замедление тока крови в малом круге кровообращения способствует расширению просвета вен и раздражению волноморецепторов, реагирующих на изменение объема сосудистого русла. Импульсы с хемо- и волноморецепторов достигают среднего мозга, ответной реакцией которого является выделение альдостеронотропного фактора. В ответ на его появление в крови возбуждается секреция альдостерона в коре надпочечников. Минералкортикоид альдостерон, как известно, способствует задержке в организме ионов натрия и усиливает воспалительные реакции. Эти свойства альдостерону легче всего проявить в “месте наименьшего сопротивления”, а именно в легких, поврежденных воздействию ОВ (АОХВ). В результате ионы натрия, задерживаясь в легочной ткани, вызывают нарушение осмотического равновесия. Это - первая фаза нейроэндокринных реакций.

Вторая фаза начинается с возбуждения осморорецепторов легких. Импульсы, посылаемые ими, достигают гипоталамуса. В ответ на это задняя доля гипофиза начинает продуцировать антидиуретический гормон, “противопожарная функция” которого заключается в экстренном перераспределении водных ресурсов организма в целях восстановления осмотического равновесия. Это достигается за счет олигоурии и даже анурии. В результате этого приток жидкости к легким еще более усиливается.

Суммируя сведения из указанных теорий, токсический отек легких можно расценивать как проявление респираторного дистресс - синдрома взрослых (РДСВ), основным звеном патогенеза которого является повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны. Кроме вдыхания паров токсичных веществ, причинами РДСВ могут быть многие критические состояния (например, шок любой этиологии, черепно-мозговые травмы, панкреатит, ДВС-синдром, длительная гипероксигенация, уремия и т.д.), с которыми ежедневно встречаются врачи в своей практике. Интересно, что одно из первых описаний РДСВ было приведено в 1920 году у солдат, подвергшихся воздействию фосгена во время первой мировой войны. Позже



был предложен широко известный термин “шоковое легкое”, термин “РДСВ” предложен в 1967 году.

РДСВ - это состояние быстро развивающейся дыхательной недостаточности в результате первичного поражения недыхательных функций легких у крайне тяжелых больных, подвергшихся экстремальному воздействию чрезмерных раздражителей.

Легкие являются типичным примером полифункциональности биологических структур, поскольку кроме основного назначения - газообмена, осуществляют и ряд нереспираторных функций, в частности метаболическую, терморегуляторную, секреторную, экскреторную, барьерную, очистительную и пр.

Легкие являются одним из органов, содержащих тромбопластин и другие прокоагулянты, гепарин и другие антикоагулянты, синтезируют тромбосан А и простоциклин (продукты обмена арахидоновой кислоты; первый является мощным активатором тромбоцитов, второй выполняет противоположную функцию).

В легких метаболизируются липиды, происходит гидролиз эндогенных триглицеридов, катаболизм белков, поэтому в тканях органа выявляется высокая активность соответствующих ферментных систем.

Легкие также принимают участие в метаболизме многих биологически активных веществ - гистамина, серотонина, кининов, катехоламинов, эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов), свободных радикалов кислорода, липоперекисей и др.

Основой развития РДСВ является действие многих взаимопотенцирующих повреждающих факторов. Так, при действии любого ксенобиотика увеличивается образование биологически активных веществ как проявление нейрогуморальной реакции на его вторжение в организм. Нарушенная вследствие этого метаболическая цепочка генерирует большое количество свободных радикалов, липоперекисей, продуктов обмена арахидоновой кислоты - простагландинов, лейкотриенов. Эти вещества с током крови поступают в легкие и, если их количество превышает обезвреживающую активность органа, они оказывают повреждающее действие. Действуя местно, пары ОВ и продукты их гидролиза также разрушают гиалуроновую кислоту, повреждают клеточные мембраны легких. Нарушение клеточных мембран, их повышенная текучесть сопровождается дезорганизацией внутриклеточных процессов, вследствие чего повышается альвеолярно-капиллярная проницаемость, нарушается синтез сурфактанта пневмоцитами 2 порядка. Этот эффект потенцируется липоперекисями, эйкозаноидами, которые обладают и значительной бронхо- и вазомоторной активностью, вызывают спазм легочных сосудов и повышают тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей.

Биологически активные вещества выделяются также и из форменных элементов крови, микроагрегаты которых поступают в легкие с током крови из системы периферической микроциркуляции при нарушении кровотока в

этой области. Активированные нейтрофильные гранулоциты выделяют эластазу, коллагеназу и другие ферменты, которые растворяют эластин, коллаген, фибронектин и другие белки, составляющие структурную основу ткани легких. Агрегация и дегрануляция нейтрофильных гранулоцитов сочетается с активацией комплемента и выходом хемотаксических анафилоксинов  $C_3$  и  $C_5$ , активацией калликреин-кининовой системы. Активированные нейтрофильные гранулоциты выделяют также свободные радикалы кислорода.

Следствием этих процессов является повышенная проницаемость сосудов с выходом плазмы и форменных элементов крови в интерстиций, что ведет к значительному утолщению альвеолярно-капиллярной мембраны. В результате этого нарушается диффузия кислорода через нее, что приводит к гипоксемии. Поскольку проницаемость капиллярной и альвеолярной стенок нарушается неравномерно (сопротивляемость альвеолярной стенки выше, чем капиллярной), жидкость первоначально устремляется в интерстициальное пространство - развивается интерстициальная фаза токсического отека легких. В дальнейшем происходят грубые патологические изменения микроциркуляторного русла легких (внутрисосудистое тромбообразование, резкая дилатация сосудов, нарушение дренажа лимфы через перегородочные и периваскулярные мембраны). Поддерживаемая легочная гипертензия, выброс вазопрессина и альдостерона, нарушение микроциркуляции в легких - все это приводит через некоторое время к выходу жидкости в просвет альвеол. Повреждение сурфактанта, нарушение его продукции пневмоцитами 2 порядка приводит к микроателектазированию, прогрессирующему увеличению альвеолярного мертвого пространства и нарастанию гипоксемии.

Микроэмболы, сгустки крови, белки, осаждающиеся в сосудах малого круга кровообращения, повышают гидростатическое и онкотическое давления и сопротивление току крови. Это усугубляет сброс неоксигенированной крови в артериальное русло.

Таким образом, в легочной ткани происходит цикл структурно-метаболических изменений, определяющий двухфазность клинической симптоматики. Первично плазма и форменные элементы крови переходят в интерстиций, что является интерстициальной фазой ТОЛ, а клинически соответствует скрытому периоду. Существует ряд причин, обуславливающих достаточную продолжительность скрытого периода. Основные из них:

1. Способность интерстиция к механическому растяжению.
2. Неравномерное увеличение проницаемости альвеолярной и капиллярной стенок (резистентность альвеолярной стенки выше).

3. Значительное увеличение лимфооттока. Сначала усиление лимфооттока происходит в 10 раз, однако, потом, по мере накопления в интерстиции жидкости, лимфатические капилляры сдавливаются ею и усиление лимфооттока уже не может компенсировать нарастающие

изменения, но и при этом усиление лимфооттока превышает обычные показатели примерно в 4 раза.

Срыв компенсаторных механизмов ведет к развитию альвеолярной фазы ТОЛ, когда появляется четко выраженная клиническая симптоматика. Скрытый период клинически практически не диагностируется и ориентировка при постановке диагноза идет на ряд субъективных факторов (анамнез, отвращение к курению и пр.). При физикальном обследовании в интерстициальную фазу (скрытый период) обычно не выявляется патологии со стороны легких, и лишь при рентгенографическом исследовании выявляют диффузное усиление легочного рисунка за счет его сосудистого компонента, а при лабораторном - снижение парциального давления кислорода в капиллярной крови (менее 80 мм рт.ст.).

В альвеолярной фазе развивается клинически четко выраженная дыхательная недостаточность. Над легкими появляются рассеянные влажные хрипы, дыхание становится kloкочущим (вспенивается содержащийся в транссудате альвеол белок); при рентгенологическом исследовании выявляется снижение пневматизации легочной ткани по типу “снежной бури”.

В патогенезе ТОЛ различают 4 фазы развития:

В первой фазе четкая клиническая симптоматика отсутствует. Может наблюдаться спонтанная гипервентиляция с газовым и метаболическим алкалозом, которые при благоприятном течении заболевания постепенно исчезают. Имеющаяся артериальная гипоксемия поддается купирующему влиянию оксигенотерапии. Это свидетельствует о том, что снижение парциального давления кислорода на этом этапе лишь отчасти обусловлено внутривнутрилегочным шунтированием крови.

Для второй фазы наиболее характерна умеренная артериальная гипоксемия, которая, однако, плохо поддается коррекции ингаляцией кислорода. Она связана с увеличением легочного шунтирования, при котором значительная часть крови, протекающая по легким, не оксигенируется.

В третьей фазе гипоксемия приобретает стойкий характер из-за множества эмболий мелких легочных сосудов, которые рентгенологически определяются в виде очаговых диффузных инфильтратов. Развивается первоначально так называемая “синяя гипоксия”. К гипоксемии присоединяется гиперкапния, развивается метаболический ацидоз.

В четвертой фазе развивается коматозное состояние, присоединяется циркуляторная гипоксия (правожелудочковая сердечная недостаточность). Развивается коллапс, кожа становится пепельно-серого цвета (фаза “серой гипоксии”). В крови отмечается гипокапния вследствие падения тканевого метаболизма и способностью углекислоты легко диффундировать через отечную жидкость в альвеолы.

Подобным образом формируется ТОЛ и при воздействии других токсических агентов, хотя и имеется ряд особенностей (см. ниже).

## Клиника поражения фосгеном

В зависимости от количества поступившего в организм фосгена могут возникнуть поражения молниеносной или замедленной формы.

Под молниеносной формой следует понимать рефлекторную остановку дыхания, которая практически в 100% случаев будет приводить к смертельному исходу из-за рефлекторного спазма гладкой мускулатуры верхних дыхательных путей и последующей асфиксии.

Для замедленной формы существует следующая классификация: выделяют три степени поражения – легкую, среднюю, тяжелую.

В классической, тяжелой степени выделяют четыре периода: начальный (рефлекторный), скрытый, период токсического отека легких и период исходов.

В периоде токсического отека легких различают две фазы: синей и серой гипоксии.

При развитии средней степени поражения можно выделить начальный период, скрытый, период токсического отека легких и исходов. В плане дифференциальной диагностики средней и тяжелой степеней поражения можно отметить протекание средней степени без значительных проявлений синей гипоксии, с начальными гипоксическими проявлениями, и полным отсутствием признаков серой гипоксии.

В легкой степени поражения выделяют начальный период, скрытый период и период исходов. Поскольку фосген является смертельно действующим ОВ, а смерть наступает через развитие ТОЛ, который для клиники легкой степени исключается, то и третий период в данном случае не выделяют. Явления воспаления верхних дыхательных путей следует относить к периоду исходов.

Клинику тяжелого поражения фосгеном (и дифосгеном) в динамике развития можно разделить на четыре периода.

Начальный (рефлекторный) период поражения проявляется сразу, как только человек попадает в отравленную атмосферу без противогаса. Он является следствием действия паров на чувствительные нервные окончания слизистых органов дыхания и исходящих отсюда рефлекторных реакций. Появляются ощущение характерного запаха, неприятный вкус во рту, небольшая резь в глазах, саднение в горле и за грудиной, стеснение в груди, слабость, головокружение, слюнотечение, кашель, иногда тяжесть в подложечной области, тошнота и даже рвота. Дыхание после кратковременного урежения учащается, появляется одышка. Пульс большей частью урежается.

При высоких концентрациях появляется удушье и цианоз вследствие рефлекторного ларинго- и бронхоспазма. Интенсивность этих симптомов может варьировать в зависимости от концентрации вещества и состояния организма. Дифосген вызывает более сильное раздражение, чем фосген.

Скрытый период. После надевания противогаза или выхода из зараженной атмосферы через несколько минут субъективные ощущения стихают, а затем исчезают полностью. Наступает характерный для воздействия этих веществ скрытый период (мнимого или кажущегося благополучия).

Длительность этого периода в среднем составляет 4 часа, но может колебаться от 1-2 до 12-24 часов. Причем, как правило, короткий скрытый период и быстрое развитие ТОЛ указывает на более тяжелое поражение и являются плохим прогностическим признаком. При воздействии очень высоких концентраций фосгена этот период может отсутствовать.

Симптоматика в скрытом периоде очень скудная. Пораженный чувствует себя удовлетворительно и может не предъявлять никаких жалоб. Тем не менее, в организме уже начался патологический процесс, но все явления еще компенсированы. В опытах на животных доказано, что уже в этом периоде наблюдается увеличение массы легких за счет выпотевания отечной жидкости в межальвеолярные перегородки, которые оказываются утолщенными в 5-6 раз по сравнению с нормой.

Отмечается некоторое снижение содержания кислорода в крови, но только при физической нагрузке быстрее возникают одышка и цианоз. В ответ на начинающийся ТОЛ организм стремится восполнить потерю плазмы крови, поэтому к концу скрытого периода наблюдается некоторое разжижение крови - уменьшение содержания гемоглобина и эритроцитов на 5-10%.

Диагностика поражения в этом периоде весьма затруднительна. Кроме анамнеза, надо учитывать и некоторые объективные симптомы (впрочем, в определенной степени их можно признать сомнительными). Как правило, отмечаются небольшое учащение дыхания и урежение пульса, вследствие чего нормальное отношение частоты пульса и дыхания 1:4 уменьшается до 1:3,5 или 1:3. Курильщики отмечают отвращение к курению.

Следует указать, что в скрытом периоде необходимо обеспечивать пораженным максимально возможные условия физического и нервно-психического покоя и тепла, так как резкое нарушение этих условий, сильная физическая нагрузка, стрессовые влияния и холод могут ускорить развитие отека легких и ухудшить его течение (по опыту 1 мировой войны известен случай, когда пораженный фосгеном рассмеялся и тут же умер при кажущемся удовлетворительном состоянии).

В сомнительных случаях диагностики необходимо врачебное наблюдение не менее суток для исключения ошибок, при этом обязательно проведение мероприятий, направленных на предотвращение развития ТОЛ - укрепление альвеолярно-капиллярной мембраны и снижение ОЦК (более подробно эти мероприятия будут изложены ниже).

Период развития токсического отека легких. Скрытый период чаще постепенно, а иногда бурно, сменяется периодом развития токсического

отека легких. Клинически важно определить начальные симптомы ТОЛ и начать адекватное лечение.

Начальными признаками развития ТОЛ являются общая слабость, головная боль, разбитость, стеснение и тяжесть в груди, легкая одышка, сухой кашель (покашливание), учащение дыхания и пульса. Со стороны легких при этом отмечается опущение границ, перкуторный звук приобретает тимпанический оттенок, рентгеноскопически определяются тяжистость и эмфизематозность легких. При аускультации прослушивается ослабленное дыхание, а в нижних долях, обычно сзади, в подлопаточных областях, появляются мелкопузырчатые или крепитирующие влажные хрипы. Со стороны сердца отмечается умеренная тахикардия, нередко имеются расширение границ вправо и акцент второго тона на легочной артерии как признаки застоя в малом круге кровообращения. Появляется легкий цианоз губ, ногтевых фаланг, носа.

В дальнейшем отек может довольно быстро нарастать, захватывая все большие участки легких, состояние больного резко ухудшается и через несколько часов развивается состояние, которое получило название фазы синей гипоксии.

Общее состояние становится тяжелым. Пораженный жалуется на боли в груди, затрудненное дыхание, кашель, резкую слабость и головную боль. Дыхание становится частым и поверхностным, число дыхательных движений доходит до 30-60 в мин, в дыхании принимает участие вспомогательная мускулатура.

Слизистые оболочки и кожные покровы приобретают резко цианотичный цвет. Отмечается мучительный кашель с выделением большого количества серозной пенистой мокроты (до 1-1,5 л в сутки). Больной иногда принимает вынужденное положение, опускает ниже голову или становится на "получетвереньки", чтобы облегчить выделение мокроты. Пульс учащен до 100 ударов в минуту. Иногда отмечаются боли в подложечной области, тошнота и рвота. Больные беспокойны, мечутся, но всякие движения еще более ухудшают состояние. Температура тела повышается до 38<sup>0</sup>-39,5<sup>0</sup>С.

При перкуссии со стороны легких отмечается притупление с тимпаническим оттенком, так как остаются участки эмфиземы. При аускультации прослушиваются обильные влажные мелкопузырчатые хрипы, отличающиеся особой звучностью, а также средне- и крупнопузырчатые хрипы по всей поверхности легких, а иногда шумное, клокочущее дыхание. Отечная жидкость заполняет бронхиолы, бронхи и даже трахею и вследствие содержания белка вспенивается, что и является причиной затрудненного дыхания.

Сердце расширяется вправо и влево, при аускультации прослушиваются ослабленные глухие тоны и часто функциональный систолический шум на верхушке. Артериальное давление понижено, пульс учащен, слабого наполнения и напряжения. Диурез резко уменьшается, в тяжелых случаях развивается анурия. Моча кислая, удельный вес ее

повышен, обнаруживаются следы белка и эритроциты. Эти изменения имеют функциональный характер и с начала выздоровления исчезают.

При отеке легких характерны изменения со стороны крови. После первоначального разжижения крови в скрытом периоде и в начале отека в дальнейшем параллельно нарастанию отека легких развивается характерное сгущение ее как результат выпотевания плазмы. Количество гемоглобина нарастает до 120-130% по Сали (200-230 г/л), число эритроцитов до 7-8 млн. в 1 мкл ( $7-8 \cdot 10^6$ /л). Кровь темная, вязкость ее резко повышена, свертываемость ускорена. Сгущение крови затрудняет гемодинамику и создает опасность тромбозов и эмболий. Отмечается также лейкоцитоз до  $15-20 \cdot 10^9$  со сдвигом формулы влево.

Ведущими симптомами при отеке легких являются гипоксемия и гипоксия. Во время фазы синей гипоксии содержание кислорода в артериях вместо 0,19 /л в норме снижается до 0,12-0,14 /л, а в венозной крови вместо 0,13 /л до 0,07-0,08 /л, то есть артериальная кровь становится такой, как в норме венозная.

Содержание  $\text{CO}_2$  вначале находится в пределах нормы, а затем оно увеличивается в артериальной крови до 0,6 /л вместо 0,4 /л, то есть развивается гиперкапния, которая является причиной частого поверхностного дыхания. В крови появляются продукты неполного окисления (молочная кислота, ацетоновые тела), рН крови сдвигается в кислую сторону.

При отеке легких прежде всего развивается гипоксическая гипоксия. Важнейшую роль играет уменьшение дыхательной поверхности легких вследствие заполнения альвеол и бронхов отечной жидкостью. Неблагоприятным моментом также является нарушение ритма дыхания, оно становится частым и поверхностным, уменьшая поступление чистого воздуха в альвеолы. В последующем к гипоксической гипоксии присоединяется циркуляторная из-за нарушения сердечно-сосудистой деятельности, застоя в малом и большом кругах кровообращения. Гипоксия приводит к тяжелому состоянию организма, и, кроме того, повышает проницаемость легочных капилляров и усиливает отек легких.

В тяжелых случаях фаза синей гипоксии может перейти в состояние так называемой серой гипоксии. В фазе серой гипоксии общее состояние становится очень тяжелым. Кожные покровы и слизистые приобретают серо-пепельный землистый цвет, кожа часто покрывается холодным липким потом. Дыхание становится редким, аритмичным (типа Чейна- Стокса или Куссмауля), что свидетельствует об угнетении дыхательного центра. Пульс частый, нитевидный. Артериальное давление катастрофически снижается. Максимальное артериальное давление становится ниже 70 мм. рт. ст. (до 60-40 мм. рт.ст.), а диастолическое может вообще не определяться.

Поверхностные сосуды запустевают (это и является причиной серо-землистого цвета пораженного), кровь накапливается во внутренних органах и брыжеечных венах, происходит централизация кровообращения.

Содержание кислорода в крови еще больше уменьшается. Резко нарушается тканевое дыхание и образование углекислого газа, поэтому содержание  $\text{CO}_2$  в крови, как правило, уменьшается, то есть развиваются гипокания и угнетение дыхательного центра.

Причиной развития фазы серой гипоксии является ослабление сердечно-сосудистой деятельности по типу коллапса и, что также характерно, почти полное заполнение дыхательных путей отечной пенистой жидкостью, что может потребовать отсасывания ее через носовой катетер (или через трахеостому). Таким образом, в фазе серой гипоксии развиваются наиболее опасные симптомы: коллапс (острая сердечно-сосудистая недостаточность), угнетение дыхательного центра и заполнение всех дыхательных путей отечной жидкостью.

Период исходов и осложнений. Отек легких является тяжелым заболеванием, всегда грозящим смертельным исходом, который чаще наступает в первые двое суток при явлениях коллапса, угнетения дыхательного центра и асфиксии. При благоприятном течении на 2-3 сутки заболевания начинается уменьшение отека. Улучшается общее состояние, уменьшается одышка, кашель и выделение мокроты, появляется аппетит. Через 7-8 суток состояние пораженного становится удовлетворительным, влажные хрипы исчезают и через 2-3 недели наступает полное выздоровление.

Однако следует всегда учитывать, что при отеке легких бывают тяжелые осложнения, которые могут привести к смерти в более поздние сроки (на 7-10 сутки). Самым частым осложнением является вторичная инфекционная пневмония. Практически можно считать, что если через 3-4 дня болезни состояние больного не улучшается и держится температура, то почти безошибочно можно ставить диагноз пневмонии.

Более опасными, хотя и менее частыми, являются тромбозы сосудов и эмболии. Причем чаще бывают эмболии и инфаркт легких, при которых появляются колющие боли в боку и чистая кровь в мокроте. Инфаркт легких обычно приводит к летальному исходу. Не исключено развитие абсцесса легких.

У лиц, перенесших тяжелое поражение, иногда отмечаются отдаленные последствия в виде хронического бронхита и эмфиземы легких, интерстициальной пневмонии и пневмосклероза.

#### *Основы дифференциальной диагностики поражений на этапах медицинской эвакуации.*

В очаге дифференциальная диагностика не проводится, все пораженные расцениваются как пораженные тяжелой степени, эвакуируются в первую очередь, лежа, санитарным транспортом.

Наличие скрытого периода, который продолжается, как правило, более четырех часов, позволяет предположить, что на этап оказания первой



врачебной помощи пораженные будут поступать в скрытом периоде, так как сроки оказания первой врачебной помощи не должны превышать двух часов.

Не существует четких диагностических критериев, позволяющих дифференцировать степень поражения в скрытом периоде, так как симптоматика крайне скудная и расплывчатая (см. выше).

Поэтому и на этапе первой врачебной помощи все пораженные расцениваются как тяжелые, хотя в диагноз выносятся только воздействовавший токсический агент и период развития клиники, в данном случае - скрытый (“Острое ингаляционное поражение ОВ удушающего действия типа фосген. Скрытый период”). Следовательно, всем пораженным фосгеном, поступившим на это ЭМЭ, проводятся однотипные мероприятия первой врачебной помощи, предусмотренные для лечения пораженных тяжелой степени.

Начиная с этапа квалифицированной медицинской помощи, куда часть пораженных может поступить в третьем периоде, появляется возможность провести дифференциальную диагностику степени поражения, с выделением группы пораженных тяжелой и средней степени, то есть тех, у которых есть явные признаки наличия патологических изменений, связанных с развитием альвеолярной фазы ТОЛ.

К пораженным тяжелой степени следует относить тех, у кого развилась фаза серой гипоксии. В том случае, если клиника остановилась на фазе синей гипоксии, это следует расценивать как поражение средней степени.

Несмотря на это, до истечения первых 24 часов с момента поражения, весь личный состав, поступивший на этап медицинской эвакуации из очага поражения фосгеном, должен получать лечение, адекватное поражению тяжелой степени, с учетом особенностей лечения серой гипоксии. Только по истечении суток с момента поражения можно выставить диагноз легкой степени тем пораженным, у которых ТОЛ не выявился, а скрытый период перешел в период исходов.

### **Особенности поражения другими пульмонотоксикантами.**

Эти особенности обусловлены резорбтивным действием ОВ и АОХВ и наличием раздражающего эффекта.

#### **Хлорпикрин**

К отличительным особенностям поражения хлорпикрином относятся:

- появление первых симптомов без скрытого периода и быстрое развитие последующих признаков интоксикации; часто ранняя рвота (из-за этой особенности англичане называли его “рвотным газом”);

- резкое раздражение глаз: резь, жжение, боль, профузная лакримация, блефароспазм, в дальнейшем - развитие различных форм конъюнктивита;

при попадании капельно - жидкого хлорпикрина на роговицу развивается тяжелая форма кератита;

- интенсивное поражение дыхательных путей, особенно средних и мелких бронхов, развитие ТОЛ без скрытого периода;

- при тяжелых поражениях - метгемоглобинемия (повреждение НАДН - и НАДФН - метгемоглобинредуктаз);

- частое и серьезное поражение почек (различные степени гломерулонефрита);

- поражение кожи от эритемы до пузырей при попадании капель хлорпикрина или при длительном воздействии его паров в высокой концентрации на влажную разгоряченную кожу.

### **Х л о р**

Хлор обладает сильным раздражающим действием на слизистые оболочки дыхательных путей, при этом страдают не только верхние отделы, но и бронхиолы. Может вызвать ТОЛ, для которого характерно отсутствие скрытого периода. Резорбтивное действие не доказано. При воздействии низких концентраций хлора появляются жжение и резь в глазах, слезотечение, мучительный сухой кашель, боль в груди. Пострадавший возбужден, либо очень подавлен. При попадании хлора на кожу развивается острый дерматит, который может перейти в хронический или экзему.

Высокие концентрации хлора могут привести к “молниеносной смерти” в результате рефлекторного апноэ, а также в связи с химическим ожогом дыхательных путей и развитием ТОЛ. После короткого судорожного вдоха, сопровождающегося криком, пострадавший задыхается, теряет сознание и падает, при этом лицо синее, пульс частый, а затем - нитевидный.

### **А м м и а к**

При воздействии аммиака в малых концентрациях происходит раздражение слизистых глаз и верхних дыхательных путей.

При воздействии средних концентраций - сильное раздражение слизистых глаз и носоглотки, тахипноэ, гиперсаливация, головная боль, гиперемия кожи лица. Увеличивается диурез, появляется боль в области грудины.

При воздействии высоких концентрациях аммиака наблюдается резкое раздражение слизистой оболочки ротовой полости, верхних дыхательных путей, помутнение роговицы, хрусталика, чувство удушья, беспокойство, диспептические расстройства.

При воздействии очень высоких концентрациях отмечаются мышечная слабость, тетанические судороги, резко снижается слух, возникают галлюцинации, бред. Смерть наступает от сердечной или дыхательной недостаточности (ТОЛ).

При хронической интоксикации аммиак действует на ЦНС (снижает интеллект с выпадением памяти), нарушает свертываемость крови, появляются неврологические расстройства: тремор, атаксия, тики, снижение тактильной и болевой чувствительности; хронические заболевания легких (бронхит, эмфизема и др. ХНЗЛ).

### **Азотная кислота и ее оксиды**

Пары азотной кислоты и нитрогазы вызывают поражение слизистых. При малых концентрациях (до 0,1-0,2 мг/л) и коротких экспозициях наблюдаются симптомы раздражения: жжение и резь в глазах, носоглотке и за грудиной, слезотечение, чихание и кашель, общая слабость. В последующем развиваются катаральное воспаление слизистых, серозный конъюнктивит и риноларинготрахеит.

Максимально допустимой концентрацией паров азотной кислоты и оксидов азота принято считать 0,005 мг/л воздуха. При высоких концентрациях (0,2-0,4 мг/л и более) они вызывают токсический отек легких аналогично фосгену и дифосгену.

В патогенезе токсического отека легких, вызванного парами азотной кислоты и нитрогазами, наибольшее значение имеет повышение проницаемости легочных капилляров, а также нервно-рефлекторные факторы, нарушение гемодинамики в малом круге кровообращения и др. Клиника отека легких во многом похожа на клинику фосгенного отека, но имеет ряд характерных особенностей.

В начальном периоде резко выражено раздражающее действие оксидов азота и нитрогазов, наблюдаются резкое жжение и резь в глазах, слезотечение, чихание, кашель, одышка, тошнота, иногда рвота, цианоз, брадикардия, резкая слабость, головная боль, удушье.

Скрытый период более короткий, в среднем 30-60 минут, но иногда до 2-3 часов и более, что зависит от концентрации веществ в воздухе, экспозиции и реактивности организма. Но и этот период не является полностью бессимптомным, отмечаются повышенная утомляемость при физической нагрузке, брадикардия, некоторое учащение дыхания.

В период развития токсического отека легких клиническая картина почти такая же, как при поражении фосгеном, но мокрота нередко имеет лимонно-желтый или розоватый цвет, что объясняют ксантопротеиновой реакцией нитрогруппы с белками.

Кроме этого, появляются симптомы резорбтивного действия нитрогазов, что обусловлено всасыванием их в кровь. Как правило, в крови определяется образование метгемоглобина, что ведет дополнительно к гемической гипоксии. Нередко отмечается иктеричность склер и кожных покровов. В более тяжелых случаях наблюдаются мозговые явления: головокружение, тошнота, рвота, состояние опьянения с возбуждением или оцепенением.

В фазе серой гипоксии характерны те же симптомы, что и при фосгенном отеке: серо-пепельный цвет кожных покровов и слизистых, острая сердечно-сосудистая недостаточность по типу коллапса (катастрофическое падение артериального давления, нитевидный пульс), гипокапния, угнетение дыхательного центра.

Период исходов и осложнений. В тяжелых случаях может наступить смерть через 10-20 часов. При благоприятном течении через 1-2 суток начинается улучшение состояния, но могут быть осложнения в виде пневмоний, абсцесса легких и др. Выздоровление длится 10-15 дней, иногда затягивается до 4-6 недель, сопровождаясь явлениями катарально-гнойного воспаления слизистых трахеи и бронхов.

При очень высоких концентрациях оксидов азота возможен асфиксический тип поражения, при котором вскоре наступают острая асфиксия, судороги и смерть без отека легких вследствие химического ожога легочной ткани и гемостаза.

Не исключена возможность развития отека легких одновременно с химическим ожогом кожи азотной кислотой. При этом клиника отека легких имеет некоторые особенности: рефлекторный период маскируется кожными болями, скрытый период протекает на фоне ожогового шока, в периоде отека легких сильнее страдает общее состояние, чаще развивается фаза серой гипоксии, рассасывание отека происходит медленнее, в дальнейшем чаще отмечаются пневмосклероз и эмфизема.

В производственных условиях возможны хронические отравления, которые характеризуются хроническими воспалительными процессами слизистых носа, трахеи и бронхов, развитием эмфиземы легких, гипотензией, общей слабостью, исхуданием, гипогликемией, лейкопенией, увеличением содержания гемоглобина с последующей анемией.

### **Гидразины**

В биохимическом механизме действия гидразинов специфичным считается реакция с витамином В<sub>6</sub>. Витамин В<sub>6</sub> в виде пиридоксальфосфата является коферментом декарбоксилаз, монооксидаз, трансаминаз. В ткани мозга важную роль играет глутаматдекарбоксилаза, под действием которой из аминокислоты глутамин путём отщепления СО образуются гаммааминомасляная кислота (ГАМК), оказывающая тормозящее действие на ЦНС.

Угнетение моноаминооксидаз приводит к накоплению серотонина и норадреналина. Таким образом, уменьшение содержания ГАМК и повышенное содержание катехоламинов может стать причиной нейротоксического действия гидразином.

В патогенезе отравления имеет также значение поражение печени, нарушение обмена веществ.

Местное действие гидразина проявляется в виде раздражения слизистых глаз и органов дыхания с последующими явлениями воспаления,

ТОЛ, присоединения инфекции. Развитие ТОЛ (при высоких концентрациях паров гидразина) возникает после скрытого периода продолжительностью несколько часов.

При тяжелых острых отравлениях на первый план выступают явления резорбтивного действия с преимущественным поражением нервной и сердечно-сосудистой систем: беспокойство, возбуждение, брадикардия, предсердно-желудочковая блокада, коллапс, миастения, тонико-клонические судороги, опистотонус, а затем парезы и параличи. Наблюдаются также тошнота, рвота и понос. Клиника резорбтивного действия при тяжелых поражениях развивается быстро, уже через 15-20 минут могут возникнуть судороги.

При хронических интоксикациях наиболее ранними симптомами являются функциональные нарушения со стороны печени, вегетативные нарушения и воспалительные изменения слизистых оболочек.

### Ф т о р

Уже незначительные концентрации паров соединений фтора вызывают резкое раздражение конъюнктив и роговицы, отек и инфильтрацию их. При более высоких концентрациях возможен поверхностный или глубокий некроз роговицы и конъюнктив с образованием медленно заживающих язв.

Одновременно наблюдаются поражения слизистых оболочек дыхательных путей: сильная болезненность и жжение в носу, носоглотке и за грудиной, кашель, стеснение в груди, хрипота, ларингоспазм. Объективно наблюдается катаральное воспаление слизистых, а при более высоких концентрациях образуются желтые некротические корки, язвы на слизистых носа, гортани, трахеи. Часто развивается ТОЛ (без скрытого периода).

Местное действие всегда сопровождается разнообразной картиной резорбтивного поражения. Ведущими при этом являются нарушения со стороны нервной системы: беспокойство, возбуждение, миастения; при тяжелых поражениях - судороги, кома. Отмечаются гиперсаливация, тошнота, диарея; со стороны крови - лейкопения, гипокальциемия, возможно образование фторгемоглобина.

При хронических интоксикациях наблюдаются воспаления слизистых оболочек глаз и органов дыхания, флюороз зубов, снижение основного обмена, невротические нарушения, гипофункция щитовидной железы, остеопороз.

Механизм резорбтивного действия фтористых соединений очень сложен. Играть роль многие факторы: декальцинирующее действие (фтор быстро соединяется с кальцием и образуется  $\text{CaF}_2$ , что приводит к гипокальциемии, флюорозу костей и вегетативным нарушениям), нарушение углеводного обмена, угнетение холинэстеразы.

Местное поражение объясняется сильным окисляющим действием на ткани.

## **Паракват**

Паракват поступает в организм перорально. Может применяться в диверсионных целях. При сверхвысоких дозах вызывает мультиорганную патологию, а при дозе 0,5-2,0 г развивается диарея, что при массовом отравлении рассматривается как пищевая токсикоинфекция. При лечении отравления паракватом, применяемым при пищевых токсикоинфекциях, симптоматика исчезает в течение суток. Однако на вторые сутки появляются признаки дыхательной недостаточности и развивается классическая клиника ТОЛ. В этой ситуации естественная реакция врачей - кислородотерапия, и эта манипуляция в 100% ведет к гибели пораженных из-за усиления токсического действия параквата вследствие его окисления ("летальный синтез"). При повышении парциального давления кислорода в крови резко нарастает содержание супероксидных элементов ( $H_2O_2$ ), которые вызывают гибель пневмоцитов. Механизм токсического действия изучен недостаточно (известно, что 70% поступившего в организм параквата накапливается в легких, хотя в аэрогематическом барьере его нет), поэтому адекватное лечение не разработано.

### **Основные направления комплексной терапии интоксикаций, вызванных пульмонотоксикантами**

Содержание мероприятий медицинской помощи пораженным в очаге и на этапах медицинской эвакуации

**ОЧАГ:** Надевание противогаза, под шлем-маску которого заложить 1-2 ампулы фицилина или противодымной смеси (ПДС), внутримышечно ввести промедол из АИ-1М-95 - 1 шприц-тюбик. Эвакуация из очага лежа, на носилках, санитарным транспортом. При этом следует учитывать, что у ряда пораженных может развиваться рефлекторное апноэ. Искусственная вентиляция легких в этом случае неэффективна из-за спазма гладкой дыхательной мускулатуры. Поэтому необходимо произвести насильственную компрессию на грудную клетку пострадавшего, обхватив ее руками и резко сдавив (до трех-четырёх раз).

**ВНЕ ОЧАГА:** снять противогаз, продолжать вдыхать фицилин или ПДС. Глаза, носоглотку промыть водой из фляги. Необходимо согревание укутыванием или грелками. Эвакуация в медицинский пункт батальона (этап доврачебной медицинской помощи).

**ДОВРАЧЕБНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ:** полость рта и носа, слизистые глаз промыть 0,5% раствором гидрокарбоната натрия, продолжать вдыхание фицилина или ПДС. Внутримышечно - 1 шприц-тюбик промедола, ингаляции кислорода при наличии признаков гипоксии, эвакуация лежа, на носилках, санитарным транспортом на этап оказания первой врачебной помощи.

**ПЕРВАЯ ВРАЧЕБНАЯ ПОМОЩЬ:**

При лечении пораженных должны соблюдаться следующие принципы

1). В скрытом периоде и в фазе синей гипоксии противопоказаны все мероприятия, связанные с повышением ОЦК.

2). В фазе серой гипоксии противопоказаны все мероприятия, направленные на снижение ОЦК до проведения мероприятий, способных привести к стабилизации ОЦК в пределах приемлимых показателей. При этом показатели артериального давления должна обеспечить достаточно интенсивную почечную фильтрацию до начала введения мочегонных

Целесообразно проведение следующих мероприятий:

1. Создание полного физического и психического покоя.

2. Ингаляции ауксилон (ауксилонозона) по схеме: 5 вдохов сразу (1 вдох содержит 0,125 мг активного вещества (производного дексаметазона), далее - по 2 вдоха каждые 5 минут до полного израсходования баллона. При отсутствии аэрозоля показано внутривенное введение преднизолон 200 мг.

3. Ингаляции 60% кислородо-воздушной смеси, пропущенной через 70% этиловый спирт при наличии признаков гипоксии, до ее купирования.

4. Внутримышечное введение гепарина - 4 тыс.ед.

5. Внутримышечное введение 0,5 г аскорбиновой кислоты.

6. Антибиотики широкого спектра действия, внутримышечно, для профилактики вторичной инфекции (в обычных дозах).

Эвакуация лежачая, на носилках санитарным транспортом на этап квалифицированной медицинской помощи.

**КВАЛИФИЦИРОВАННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ.**

1. Создание полного физического и психического покоя.

2. Вдыхание ауксилон (ауксилонозона) до 6 ингаляций в день в течение 5 суток или продолжать введение преднизолон по схеме (с учетом введенного ранее):

Первые сутки - 1000 мг на 5-6 введений

2-3 сутки - 800 мг -"-

4-5 сутки - 700 мг -"-

6-7 сутки - 600 мг -"-

8-9 сутки - 500 мг -"-

10-11 сутки - 400 мг на 5-6 введений

12-13 сутки - 300 мг -"-

14-15 сутки - 200 мг -"-

16-17 сутки - 100 мг -"-

18-19 сутки - 90 мг -"-

20-21 сутки - 80 мг -"-

22-23 сутки - 70 мг -"-

24-25 сутки - 60 мг -"-

26-27 сутки - 50 мг -"-

Далее подобное снижение дозы на 5 мг за двое суток до дозы 4 мг в сутки с последующей отменой. Если по истечению суток развился период исходов (легкая степень), то введение гормонов сразу же прекращают.

3. Продолжение введения гепарина по 50 тыс. в сутки (с учетом введенного ранее).

4. Продолжение введения аскорбиновой кислоты до суточной дозы 2,0 г.

5. Введение маннита или мочевины 5% раствор - 300 мл под прикрытием 1 таблетки фуросемида.

6. Дача кислородо-воздушной смеси только при наличии признаков гипоксии до ее купирования.

7. Антибиотикотерапия (с учетом введения антибиотиков ранее).

8. После купирования признаков ТОЛ - эвакуация на этап специализированной медицинской помощи. Здесь на первый план выходят проблемы купирования инфекционных осложнений со стороны органов дыхания.

9. Доведение показателей артериального давления до приемлимых цифр достигается, как правило, введением препаратов типа полиглюкин или реополиглюкин при постоянном контроле артериального давления.

#### Особенности терапии отравлений, вызванных другими пульмонотоксикантами

**А. АНТИДОТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ.** Применяется только для купирования резорбтивного синдрома.

1) Азотная кислота и ее оксиды.

Для лечения метгемоглобинемии применяется метиленовая синь в 1% растворе (хромосмон) из расчета 0,1-0,15 мл/кг (но не более 50 мл в сутки), аскорбиновая кислота (5% раствор 5-10 мл в/в), рибофлавин, глутатион.

2) Гидразин.

Для лечения судорожного симптомокомплекса вводят витамин В<sub>6</sub> в больших дозах (5% раствор пиридоксина гидрохлорида м/м, до 25 мг в сутки).

3) Фтор.

Для купирования декальцинирующего эффекта применяют препараты кальция (в/м 10-20 мл 10% раствора глюконата кальция).

**Б. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ.**

Лечение ТОЛ по схеме, изложенной выше для пораженных фосгеном. Особенностью лечения является запрещение ранней дачи кислорода при поражениях хлором, аммиаком, оксидами азота, паракватом, так как ранняя ингаляция кислорода в этих случаях приводит к усилению токсического эффекта.

**В. СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ.**

При поражениях ТХВ, токсическое действие которых сопровождается выраженным раздражающим эффектом, для купирования последнего



применяют ингаляции фицилина или противодымной смеси (ПДС). Состав противодымной смеси: спирта этилового - ректификата и хлороформа по 40 мл, этилового эфира - 20 мл, нашатырного спирта 5-10 капель. Обязательно обильное промывание слизистых глаз, носоглотки водой. Внутримышечно вводят промедол 2% 1 мл. Для уменьшения раздражающего действия на слизистые глаз - инстилляцией 0,5% раствора дикаина (по 2 капли в каждый глаз), ношение темных очков. Для снятия реактивного возбуждения - внутримышечное введение 1% раствора феназепама 1 мл. Лечение судорожного синдрома, сердечной недостаточности, коррекция КОС проводятся по общетерапевтическим правилам.

Для пораженных легкой степени - благоприятный. Для пораженных средней степени надежный при ранней и адекватной терапии. При прогнозе поражений тяжелой степени следует иметь в виду возможность сосудистого коллапса, тромбоза и эмболии, присоединение вторичной инфекции, обуславливающей развитие бронхопневмоний, а в отдаленном периоде - туберкулез легких, хронический бронхит и др. ХНЗЛ. Осложнения могут наступить внезапно даже в период начинающегося улучшения.

Лечение токсического отека легких является довольно сложной задачей в связи с многообразием патогенетических механизмов его развития и отсутствием на современном этапе эффективных методов (лекарственных форм), предупреждающих и купирующих нарушение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны. В настоящее время ведется поиск новых медикаментозных средств, пересматриваются ранее существующие принципы лечения.

#### Вопросы для самоконтроля:

1. Определение Пульмонотоксикантов
2. Классификация пульмонотоксикантов
3. Строение аэрогематического барьера
4. Механизм развития ТОЛ
5. Причины скрытого периода ТОЛ
6. Клиническая классификация поражений
7. Содержание мероприятий первой и доврачебной помощи
8. Мероприятия первой врачебной помощи
9. Мероприятия квалифицированной помощи
10. Схема лечения преднизолоном ТОЛ

#### **Глава 4 Токсичные химические вещества общеядовитого действия**

Среди специфических проявлений повреждающего действия химических веществ на организм значительное место принадлежит поражениям системы крови. Возникшее в связи с этим понятие «яды крови» в известной мере условно, учитывая, что последние нередко обладают и другими специфическими видами биологической активности. Вместе с тем, механизмы биологического поражения крови имеют отличительные особенности, во многом обусловленные природой действующих агентов.

В настоящее время принята следующая классификация этой группы ТХВ:

##### **1. Отравляющие и высокотоксичные вещества, нарушающие кислородно-транспортные функции крови (ксенобиотики, действующие на систему крови):**

-Вещества, образующие карбоксигемоглобин (карбонилы металлов, оксид углерода (II) и др.);

-Метгемоглобинообразователи (нитро- и аминоксоединения ароматического ряда, нитриты, взрывные (пороховые) газы и др.);

-Вещества, разрушающие эритроциты (гемолитики) (арсины, стибин и др.).

##### **2. Отравляющие и высокотоксичные вещества, нарушающие процессы биоэнергетики (тканевые яды):**

-Ингибиторы ферментов цикла Кребса (фторорганические соединения, фторуксусная кислота и др.);

-Ингибиторы цепи дыхательных ферментов (синильная кислота и ее соединения и др.);

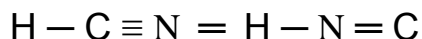
-Разобщители тканевого дыхания (динитроортокрезол и др.).

В практике врача острые отравления ТХВ ОЯД встречаются довольно часто. По данным Московской станции скорой помощи, острые отравления составляют 3-5 % от общего количества случившихся инцидентов. Распространенность острых отравлений в России находится в пределах 0,8-2,6 человека на 1 тыс. населения. Среди них отравления ТХВ ОЯД занимают не последнее место (так, отравления угарным газом составляют 5-9% от общего числа отравлений).

К сожалению, сохраняется высокая ошибочная диагностика острых отравлений - 19,3 %, поэтому необходимо широкое информирование врачей о токсических свойствах различных химических препаратов, отравления которыми бывают наиболее часто, диагностике и лечении конкретной патологии.

## Физико-химические и токсические свойства ТХВ ОЯД

Синильная кислота является основным представителем общеядовитых веществ. Как химическое соединение известно в двух таутомерных формах, в которых углерод может быть четырех- и двухвалентным:



Первое соединение называется цианистой кислотой и представляет собой основную часть (99,5%). Второе вещество - это изоцианистая кислота, более токсичная, чем цианистая.

Синильная кислота - жидкость с высокой летучестью (при +20<sup>0</sup>С до 1100 мг/л). Скорость испарения так высока, что капли синильной кислоты при этом затвердевают. Стойкость синильной кислоты наименьшая из всех изучаемых ОВ - летом до 10 минут, зимой - до 1 часа.

По своим химическим свойствам синильная кислота проявляет все свойства кислот, правда, кислота она слабая и может быть вытеснена из солей даже угольной кислотой. Легко гидролизуется водой. При взаимодействии со щелочами образуются соли - цианиды, с солями железа, кобальта, других металлов образуются стойкие комплексные соли, которые в обычных условиях неядовиты, ввиду слабого гидролиза и низкой летучести.

Легко присоединяется к альдегидам и кетонам с образованием оксинитрилов и циангидринов. Вступает в реакцию с активными соединениями серы с образованием малотоксичных роданидов. Реакции окисления синильной кислоты, взаимодействие ее с альдегидами, кетонами, серой лежат в основе детоксикации яда в организме.

Синильная кислота легко реагирует с галогенами с образованием галоидцианидов, из которых хлорциан сходен с синильной кислотой, а токсические свойства объяснимы как действием циангруппы, так и наличием хлора, обладающего раздражающим и удушающим эффектами.

Дегазации синильная кислота не требует.

Угарный газ - оксид углерода II - газ без цвета и запаха. Встречается в виде примесей в выхлопных газах, табачном дыме, пороховых газах и других продуктах горения. Оксид углерода плохо задерживается активированным углем общевойскового фильтрующего противогаса, поэтому для профилактики отравления им используется гопкалитовый патрон. В гопкалитовом патроне происходит окисление оксида углерода до углекислоты на поверхности металлических катализаторов (смеси оксидов марганца и меди).

Таблица 5.1

## Физико-химические свойства ТХВ ОЯД

ОВ, АОХВ	Агрегатное состояние	Температура °С		Растворимость	
		кипе- ния	плавле- ния	в воде	в орг. раств.
Синиль- ная кислота	Бесцветная, прозрач- ная жидкость со слабым запахом горького миндаля	+26	-111 (замерз.)	хоро- шо	хоро- шо
Хлор- циан	бесц., прозрач. жид- кость с раздражаю- щим миндальным запахом	+13,4	-6,5	уме- ренно	хоро- шо
Циан- амид калия	белые кристаллы	-	-	хоро- шо	хоро- шо
Анилин	маслянистая жид- кость, бесцветная, со своеобразным запахом	+184,4	-6,2	уме- ренно	хоро- шо
Нитро- бензол	бесцв. жидкость с за- пахом горького миндаля	+210	+5,6	уме- ренно	хоро- шо
Динитро- ортокре- зол	светло-желтые кристаллы	+300	+86	слабо	хоро- шо
Серо- водород	бесцветный газ с запахом тухлых яиц				
Оксид углерода (II)	газ без цвета и запаха				

Основной путь поступления ОВ ОЯД - ингаляционный. Описаны случаи отравлений при поступлении паров и жидкости через неповрежденную кожу и раневую поверхность, но в боевой обстановке эти пути маловероятны.

Отравления цианидами возможно при попадании их в организм с зараженной водой и пищей. 40 г горького миндаля (100 г абрикосовых косточек) содержат 1 г амигдалина. В желудке под влиянием водной среды и ферментов из них выделяется 70 мг синильной кислоты, что является для человека смертельной дозой.  $CL_{50}$  - 5 мг\*мин/л,  $DL_{50}$  при пероральном поступлении – 1 мг/кг.

Токсичность оксида углерода можно определить следующим образом:

При вдыхании 0,0025 мг ч/л - снижение цветовой и световой чувствительности глаз, что можно определить как пороговую концентрацию. Вдыхание 0,5 мг ч/л приводит к легкой степени отравления, 2 г ч/л - к средней степени, 3 мг ч/л - тяжелая степень со смертельным исходом.

Максимально допустимыми в воздухе производственных помещений считаются концентрации оксида углерода до 0,03 мг/л воздуха. Различные заболевания, голод, гиповитаминозы повышают чувствительность организма к оксиду углерода.

### **Метгемоглобинообразователи**

К поражениям крови за счет инактивации дыхательного пигмента крови, помимо карбоксигемоглобинемии, относятся патологические состояния, которые сопровождаются развитием метгемоглобинемии.

Метгемоглобин — патологический дериват гемоглобина, в котором железо из двухвалентного переходит в окисленную трехвалентную форму, утрачивая при этом способность присоединять кислород и транспортировать его к органам и тканям. Иными словами, в случае метгемоглобинемии по аналогии с карбоксигемоглобинемией нарушается дыхательная функция крови. Отличительная особенность метгемоглобинемии заключается в том, что она способствует повышению сродства кислорода к оксигемоглобину, в силу чего затруднена диссоциация последнего и дыхательная функция крови страдает примерно вдвое больше, чем при простом падении уровня функционально активного кислорода. Замедленная реакция трансгемирования в условиях метгемоглобинемии тоже служит косвенным подтверждением повышенного сродства гемоглобина к кислороду. Среди соединений, которые обладают способностью к метгемоглобинообразованию, наиболее известны амино- и нитропроизводные бензола, нитриты и нитраты, красная кровяная соль, бертолетова соль и некоторые другие вещества.

Поскольку ключевым механизмом поражения крови под влиянием веществ - метгемоглобинообразователей служит процесс метгемоглобинообразования, целесообразно осветить механизм этого процесса, который в настоящее время достаточно подробно изучен. В

основе данного процесса лежит окисление гемоглобина различными окислителями, в результате чего железо гемоглобина из двухвалентного состояния ( $\text{Fe}^{2+}$ ) переходит в трехвалентное ( $\text{Fe}^{3+}$ ), т.е. образуется метгемоглобин.

В физиологических условиях в организме человека и животных постоянно происходит образование и восстановление метгемоглобина, общее количество которого в крови колеблется в пределах 0,1—2,5 %. Если бы не происходил процесс постоянного его восстановления, то в сравнительно короткое время (через 4—7 дней) весь гемоглобин окислился бы в метгемоглобин.

Метгемоглобинемия в указанных пределах носит защитный характер, обезвреживая цианиды, сероводород, фенол, янтарную, масляную и мышьяковую кислоты, роданиды и другие вещества путем связывания их в комплексные сравнительно безвредные соединения. Полезная роль метгемоглобина в физиологических условиях заключается в том, что он способствует также каталитическому распаду перекиси водорода, являющейся обязательным компонентом в реакциях окислительной деградации гемоглобина и образования вердоглобинов. В этом случае метгемоглобин проявляет свойства пероксидазы.

Процесс восстановления метгемоглобина до гемоглобина в организме осуществляется двумя ферментными системами: НАД-Н-зависимой и НАДФ-Н-зависимой метгемоглобинредуктазами. При этом основную роль играет редуктаза, зависящая от НАД-Н, активность которой в 10—20 раз выше, чем активность НАДФ-Н-зависимой метгемоглобинредуктазы.

Образование метгемоглобина может происходить за счет прямого окисления гемоглобина в метгемоглобин под влиянием упоминавшихся ранее веществ, в первую очередь анилина, нитробензола и их многочисленных производных, а также за счет усиления эндогенного образования метгемоглобина. Последнее наблюдается в случае возрастания в эритроцитах уровня эндогенной перекиси водорода. Обычно это случается при подавлении активности таких ферментов, как каталаза, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза, что в итоге влечет за собой образование эндогенного метгемоглобина. Примечательно, что в процессе интоксикации метгемоглобинообразователями зачастую активность каталазы повышается, что следует расценивать как защитную адаптивную реакцию.

Прямым следствием инактивации кровяного пигмента крови с возникновением метгемоглобинемии служит появление в эритроцитах своеобразных включений, так называемых телец Гейнца. По своей природе тельца Гейнца представляют денатурированный и осажденный внутриклеточно в виде преципитата кровяной пигмент, что установлено в результате многолетней дискуссии.

В основе образования телец Гейнца лежит окисление или блокада двух реактивных тиоловых групп глобина при условии, что превращение феррогема в ферригем (т.е. переход гемоглобина в метгемоглобин)

значительно повышает вероятность окисления тиоловых групп глобина, а, следовательно, и денатурированного пигмента.

Схематично процесс образования телец Гейнца может быть представлен следующим образом:

1. Окисление гемоглобина в метгемоглобин до равновесного состояния гемоглобин — метгемоглобин.
2. Окисление двух реактивных SH-групп глобина.
3. Окисление оставшихся SH-групп глобина.
4. Денатурация и осаждение пигмента в виде телец Гейнца.

Как правило, эритроциты, содержащие тельца Гейнца, под их влиянием разрушаются, что в итоге приводит к гемолизу с укорочением срока жизни эритроцитов. Однако в данном случае существенную роль играют размеры телец Гейнца. Известно, что при незначительной степени воздействия тех же нитро- и аминосоединений ряда бензола тельца Гейнца остаются мелкими, иногда имея пылевидную форму, сохраняются в эритроците до 2—3 нед. без нарушения их целостности. Но вместе с тем следует отметить удивительную способность селезенки удалять тельца Гейнца из эритроцитов, не разрушая последние.

Особенность гемолиза под влиянием метгемоглобинообразователей заключается в том, что он является вторичным. Как следствие острого гемолиза развивается гиперхромная гемолитическая анемия регенераторного типа. Об омоложении красной крови свидетельствуют ретикулоциты, появление нормобластов, телец Жолли, повышение кислотоустойчивости эритроцитов, судя по уплощению кислотных эритрограмм или сдвигу вправо.

Гемолитическая анемия неизбежно приводит к развитию аноксемии и аноксии гемического типа. Как результат этого возможно токсическое влияние на эритропоэз, о чем свидетельствуют такие изменения клеток красной крови, как мегалобластоидия, кариорексис, атипизм митозов нормобластов, анизо- и пойкилоцитоз.

Учитывая разную степень проявления метгемоглобинообразующей активности, а также анемизирующего действия amino- и нитропроизводных бензола предложена классификация соединений, принадлежащих к этому классу по степени гемотоксического действия. Она включает 5 градаций с учетом таких критериев, как пиковые значения метгемоглобинемии, число телец Гейнца и падение уровня общего гемоглобина и оксигемоглобина. Выраженной способностью избирательно поражать красную кровь по типу веществ-метгемоглобинообразователей, помимо анилина и нитробензола, обладают алкил- и алкоксипроизводные анилина (все изомеры толуидина, анизидины, р-фенетидин, цианпроизводные этиланилина), хлоранилины, нитрохлор-бензолы, динитро- и тринитротолуол.

### **Метгемоглобинообразователи неорганической природы.**

Помимо метгемоглобинообразователей из класса ароматических нитро- и аминсоединений, специального внимания заслуживают метгемоглобинообразователи, являющиеся солями азотистой и азотной кислоты, т.е. нитриты и нитраты. Чаще всего это соли натрия. При этом истинными метгемоглобинообразователями являются нитриты, а нитраты принадлежат к ним постольку, поскольку они, попадая в организм, восстанавливаются в нитриты за счет микрофлоры кишечника, обладающей редуцирующими свойствами. Отсюда термин "нитратно-нитритная" метгемоглобинемия. Особенностью образования метгемоглобина под влиянием нитритов служит то, что реакция окисления гемоглобина в метгемоглобин протекает не будучи ферментативной и не обладая высокой потенцией, которая свойственна ферментативной реакции по типу "анилиновой" метгемоглобинемии. Поэтому продолжительность ее в первом случае значительно короче. К метгемоглобинообразователям принадлежит также окись азота (единственная среди окислов азота, обладающая этим свойством) за счет превращения ее в организме в нитриты. В связи с нитритной метгемоглобинемией возникло такое понятие как "бессимптомная" метгемоглобинемия, когда уровень метгемоглобина в крови может достигать 15 %, при отсутствии видимых признаков интоксикации (цианоз и др.). Между тем, как выяснилось, "бессимптомность" в данном случае только кажущаяся, поскольку на ее фоне прослеживаются сдвиги функционального состояния ЦНС, в том числе ЭЭГ, сердечно-сосудистой системы с изменениями ЭКГ, что сопровождается падением кислородной емкости крови. Примечательно, что именно на примере нитратно-нитритной метгемоглобинемии убедительно доказана гораздо более высокая чувствительность молодых организмов к метгемоглобинообразователям по сравнению с взрослыми. Это особенно актуально в связи с наличием достаточно большого количества нитратов в питьевой воде некоторых регионов, которую потребляют люди всех возрастных категорий, включая грудных детей. Последние при прочих равных условиях гораздо более чувствительны к действию метгемоглобинообразователей. Так, у детей раннего грудного возраста в таких случаях развивается интенсивно синяя окраска ("голубые" дети по терминологии американских авторов) с нарушениями функций сердечнососудистой системы и дыхания, в то время как у детей дошкольного и школьного возраста, а тем более у взрослых эти симптомы отсутствуют, хотя в крови повышен уровень метгемоглобина. Столь высокая чувствительность к нитратам и нитритам у грудных детей обусловлена наличием у них легко окисляющегося фетального гемоглобина и недоразвитием метгемоглобинредуктазных ферментных систем.

К метгемоглобинообразователям принадлежит также хлорат калия (бертолетова соль), вызывающий метгемоглобинемия с цианозом, гемолиз и в тяжелых случаях закупорку почечных капилляров за счет



метгемоглобинурии, что в итоге приводит к олигурии, анурии и почечной недостаточности, возможна гемолитическая желтуха.

### **Гемолитики. Поражение крови при первичном гемолизе.**

В отличие от гемолитических состояний, развивающихся как вторичные явления (после предварительной деструкции гемоглобина метгемоглобинообразователями), существует так называемый первичный или внутрисосудистый гемолиз, характерный для воздействия ряда соединений. К ним относятся мышьяковистый водород, нафталины, фенилгидразин, гидроперекись изопропилбензола и некоторые другие соединения, в частности уксусная эссенция.

Механизм первичного гемолиза под влиянием ядов крови бывает двояким: гемолиз может быть вызван либо повреждающим действием яда на оболочку эритроцитов, либо за счет вмешательства в течение ферментативных процессов, обеспечивающих целостность эритроцитов. Повреждающим действием непосредственно на оболочку эритроцитов обладают мышьяковистый водород, нафталины и некоторые другие соединения. Конкретный механизм их действия заключается в первичной блокаде сульфгидрильных групп белков в мембранах эритроцитов. В результате происходят конформационные изменения белковых структур мембраны, нарушаются их связи с липидами, вплоть до разрыва. В итоге повреждается оболочка эритроцитов. Как правило, наряду с блокадой SH-групп мембраны блокируются SH-группы молекулы гемоглобина и снижается уровень восстановленного глутатиона, который играет важную роль в поддержании стабильного состояния структуры мембраны эритроцитов. Это обусловлено тем, что система восстановленный глутатион — окисленный глутатион — своего рода буферная защита эритроцитов от действия окислителей. Содержание глутатиона может снижаться за счет окисления его гемолитиком, угнетения его синтеза, увеличения распада или дисбаланса ферментных систем, регулирующих его уровень в клетке. Во всех этих случаях возможно развитие гемолиза.

**Второй вариант** механизма гемолиза заключается в ингибировании химическими веществами ряда ферментных систем эритроцитов. К таким веществам относятся, прежде всего, фенилгидратан и его производные. Под их влиянием угнетается Г-6-ФДГ как первичное звено патологического процесса, что приводит к снижению уровня Г-8Н. Конкретный механизм такого явления заключается в том, что гемолитик, угнетая активность Г-6-ФДГ, тем самым угнетает образование НАДФ-Н, который в качестве кофактора необходим для восстановления окисленной формы глутатиона (Г-8-3-Н) в восстановленную Г-8Н. Иными словами, гемолитик подавляет активность глутатионредуктазы, за счет чего падает содержание Г-8Н.

Нельзя упускать из вида еще **один возможный механизм** действия гемолитиков. Речь идет об образовании избыточного количества эндогенной перекиси водорода за счет угнетения активности таких ферментных систем, как

глутатионпероксидаза и каталаза. Так, действие ряда гемолитиков обусловлено накоплением эндогенной перекиси водорода, а также экзогенного ее поступления, что сопряжено с угнетением активности ферментов системы глутатиона, а также каталазы. Это влечет за собой снижение гемолитической стойкости эритроцитов и как следствие гемолиз. Именно так действуют органические перекиси.

Расшифровка механизма развития гемолиза позволяет объяснить факт существования достаточно выраженной индивидуальной чувствительности к веществам - гемолитикам. Впервые это было обнаружено на примере некоторых лекарственных препаратов с антималярийной активностью, в первую очередь примахина. Как оказалось, он вызывает гемолиз у лиц с выраженной недостаточностью фермента Г-6-ФДГ и нестабильностью в связи с этим Г-8Н.

Именно этот феномен служит причиной развития гемолиза при таких уровнях воздействия гемолитиков, которые являются недействующими в обычных условиях.

Поскольку **мышьяковистый водород** является классическим гемолитиком, вызывающим первичный внутрисосудистый гемолиз за счет блокады SH-групп мембраны эритроцитов, целесообразно описать на его модели клинику интоксикации гемолитиками с таким типом действия.

Выраженность клинических симптомов интоксикации **мышьяковистым водородом** зависит от тяжести интоксикации. При легких формах острой интоксикации симптоматика в основном не отличается специфичностью. Она характеризуется общей слабостью, головной болью, тошнотой, незначительным ознобом. Специфическим признаком служит иктеричность склер. При выраженных формах отравления, как правило, имеет место продромальный период, длящийся от 2 до 8 ч, несмотря на процесс гемолиза, который начинается непосредственно после поступления яда в организм.

Бурный распад эритроцитов приводит не только к гемоглобинурии, но и протеинурии с развитием олигурии, анурии, азотемии и других признаков почечной недостаточности, что обусловлено закупоркой почечных канальцев продуктами деструкции эритроцитов. Почечный синдром специально выделяется при интоксикации мышьяковистым водородом.

В связи с гемолизом также грубо нарушается пигментный обмен с развитием билирубинемии первоначально за счет непрямой фракции, последствии при нарушении пигментной функции печени и за счет прямой фракции. Гипербилирубинемия приводит к появлению желтухи, которой предшествует желтовато-бронзовая окраска кожи на фоне повышения температуры тела до 38—39 °С. Вовлечение в патологический процесс печени, что обычно происходит на 3—5-е сутки, приводит к увеличению ее размера болезненности и появлению явных симптомов нарушения функции.

Летальный исход при острой интоксикации мышьяковистым водородом может наступить в ранние сроки от кислородного голодания, вызванного стремительным гемолизом ("аноксемическая смерть"). В более поздние сроки

смерть наступает вследствие почечной недостаточности при явлениях олигурии и даже анурии ("смерть в подостром периоде").

У человека при хроническом отравлении мышьяковистым водородом наряду с симптомами анемии развиваются симптомы, свидетельствующие о желудочно-кишечных расстройствах, а также признаки нарушения функционального состояния нервной системы в виде головокружений, болей в конечностях, шее, груди, животе, спине, онемения пальцев рук и ног. Возможны изменения ЭКГ. Описанные явления протекают на фоне сдвигов общего характера в виде повышенной утомляемости, исхудания.

Механизм гемолитического действия нафталина близок к таковому, свойственному мышьяковистому водороду. Поражение крови по типу гемолиза под влиянием нафталина характерно только при хроническом отравлении. При этом, помимо признаков гемолиза, появляются тельца Гейнца, развивается лейкоцитоз.

У работающих в контакте с нафталином изменения со стороны крови носили аналогичный характер с тем различием, что содержание гемоглобина снижалось, появлялась тромбоцитопения, а лейкоцитоз сопровождался лимфоцитозом. Примечательно, что при хронической интоксикации нафталином развивались не только признаки гемолиза, но и достаточно характерным было помутнение хрусталика с появлением катаракты.

К гемолитикам - ингибиторам фермента Г-6-ФДГ относятся, прежде всего, фенилгидразин и его производные.

Клиника как острого, так и хронического отравления фенилгидразином согласно наблюдениям на людях представляет собой картину классического гемолитического состояния.

У людей острое отравление фенилгидразином характеризуется с самого начала анемией с высоким ретикулоцитозом и билирубинемией за счет непрямой фракции, т.е. типичными признаками гемолиза. При этом появляются желтушность кожных покровов, цианоз губ, моча приобретает цвет пива, печень и особенно селезенка увеличиваются в размерах, в области правого подреберья — болезненность. Все это протекает на фоне общих неспецифических симптомов интоксикации — слабости, головной боли, головокружения, тошноты.

Хроническое отравление фенилгидразином у людей протекает со снижением числа эритроцитов и уровня гемоглобина, ретикуло- и пойкилоцитозом, появлением телец Гейнца, спленомегалией.

#### Мероприятия медицинской защиты.

- Использование индивидуальных технических средств защиты в зоне химического заражения.

#### Специальные лечебные мероприятия.

- Своевременное выявление пораженных.
- Применение антидотов и средств патогенетической и симптоматической терапии состояний, угрожающих жизни, здоровью и дееспособности в ходе оказания медицинской помощи.

## **Ингибиторы цепи дыхательных ферментов. Ингибиторы ферментов цикла Кребса.**

Было отмечено, что при отравлении цианидами венозная кровь приобретает ярко-алую окраску и содержит много кислорода, как и артериальная. Было установлено, что это происходит вследствие присоединения цианогруппы к тканевым окислительным ферментам, в частности, к цитохромоксидазе (цитохрому  $a_3$ ). Происходит инактивация цитохромоксидазы, поэтому она теряет способность переносить кислород из крови в ткани и развивается тканевая гипоксия. Тканевое дыхание угнетается на 90-95%, хотя содержание кислорода в крови повышено.

Как известно, тканевое дыхание, то есть ферментативное окисление углеводов и других веществ, происходит путем отщепления водорода от окисляющихся субстратов с помощью ферментов дегидрогеназ, активными группами в которых являются НАД (никотинамидадениндинуклеотид) и НАДФ (никотинамидадениннуклеотидфосфат). Отщепившийся водород и электроны проходят через флавиновые ферменты (флавопротеиды), в которых активными группами являются ФАН (флавинмоноклеотид) и ФАД (флавинадениннуклеотид), после этого передаются на кофермент Q, (КоQ (убихинон)). Затем электроны передаются на цитохромную систему - цитохромы  $v_1$ ,  $c_1$ ,  $c$ ,  $a$  и  $a_3$ . Цитохром  $a_3$  называется также цитохромоксидазой. Цитохромоксидаза представляет собой сложный белковый фермент, по своему строению близкий к гемоглобину, состоит из белковой части и геминовой группы, в состав которой входит железо. В начальной восстановленной форме железо двухвалентно. Цитохромоксидаза способна воспринимать и активировать кислород из крови: она переносит один электрон железа на кислород, при этом железо становится трехвалентным, а кислород активируется и легко соединяется с водородом, переданным флавиновыми ферментами, с образованием воды и выделением энергии, которая кумулируется в АТФ.

Цианогруппа обладает свойством легко соединяться с трехвалентным железом окисленной формы цитохромоксидазы (цитохрома  $a_3$ ) вместо электрона, перенесенного на кислород, что и приводит к угнетению тканевого дыхания, ткани теряют способность получать кислород из крови.

Характерными признаками тканевой гипоксии является артериализация венозной крови, когда венозная кровь насыщена оксигемоглобином наравне с артериальной, и заметна розовая или ярко-красная окраска кожи, слизистых оболочек и внутренних органов.

Синильная кислота в организме может обезвреживаться путем реакции с глюкозой и серосодержащими соединениями. Поэтому в малых дозах она не вызывает отравления, и при поражениях легкой степени симптомы отравления довольно быстро исчезают.

При отравлении цианистыми соединениями на первый план выступают клинические симптомы поражения нервной системы. Даже в малых дозах, когда не обнаруживаются никаких видимых симптомов, цианиды вызывают

нарушение условных рефлексов. В токсических дозах цианиды вызывают возбуждение нервной системы, судороги, затем угнетение и смерть от паралича центров продолговатого мозга. По-видимому, это объясняется тем, что нервная система наиболее чувствительна к гипоксии. Кроме этого, отмечено повышенное накопление синильной кислоты в ткани мозга, богатой липидами.

### **Клиника поражения цианидами**

В зависимости от концентрации паров синильной кислоты, экспозиции и особенностей организма различают поражения легкой, средней и тяжелой степени, а также молниеносную форму.

Поражение легкой степени (при низких концентрациях и коротких экспозициях) характеризуется в основном субъективными ощущениями: запах горького миндаля, металлический привкус во рту, чувство горечи, саднение в носу и за грудиной, стеснение в груди, слабость. После надевания противогаза или выхода из зараженной атмосферы синильная кислота быстро обезвреживается в организме, и через несколько минут все эти симптомы исчезают.

Поражение средней степени характеризуется выраженными явлениями тканевой гипоксии. При этом наряду с вышеописанными симптомами появляются головная боль, шум в ушах, биение височных артерий, тошнота, иногда рвота, беспокойство, онемение слизистых полости рта. Появляются одышка, боли в области сердца, затруднение речи, небольшое слюнотечение, брадикардия, мышечная слабость. Слизистые оболочки и лицо принимают розовую окраску. Часто наблюдаются возбуждение и страх смерти вследствие одышки.

С прекращением поступления яда в организм симптомы отравления относительно быстро (через 30-60 мин) ослабевают, но в течение 1-3 суток остаются ощущение общей слабости, разбитости, головные боли, легкое расстройство походки, боли в области сердца и др.

При поражении тяжелой степени происходит, прежде всего, быстрое развитие всех описанных симптомов, а в последующем - наступление судорог и часто смертельный исход.

Клинику тяжелого поражения принято делить на четыре стадии:

- Начальная стадия появляется сразу, без скрытого периода. Пораженный ощущает запах горького миндаля, металлический вкус во рту, стеснение в груди, шум в ушах, биение височных артерий, головокружение, слабость, тошноту, беспокойство, сердцебиение.

- Стадия одышки характеризуется резко выраженными симптомами гипоксии. Появляется мучительная одышка, но кожные покровы приобретают розовую окраску. Дыхание становится частым и глубоким. Часто наблюдаются боли в области сердца стенокардитического характера. Пульс замедленный, напряженный. Пораженные беспокойны, возбуждены,

мучимы страхом смерти. Отмечаются резкая слабость, шаткая походка, иногда ригидность мышц и подергивание мышц лица. Зрачки могут быть расширены, сознание затемнено.

Затем состояние пораженного быстро ухудшается, он теряет сознание, падает и начинается судорожная стадия с сильными тонико-клоническими судорогами всего тела. Во время судорог кожные покровы и слизистые резко розовой окраски, зрачки расширены, глазные яблоки выпячиваются из глазницы (мидриаз и экзофтальм), начальный рефлекс отсутствует. Из рта выделяется небольшое количество слюны. Пульс замедленный (вагусный), артериальное давление в пределах нормы или повышено. Дыхание редкое, аритмичное. Нередко отмечаются непроизвольные мочеиспускание и дефекация. Длительность судорожной стадии может варьировать от нескольких минут до нескольких часов.

Если в судорожной стадии не будет оказана медицинская помощь, то быстро может наступить паралитическая стадия. При этом судороги прекращаются, все мышцы расслабляются, наступает адинамия, рефлексy отсутствуют. Дыхание становится редким, поверхностным, прерывистым. Пульс учащается, артериальное давление резко снижается. Затем наступают паралич дыхательного центра и остановка дыхания. Сердце еще в течение 3-5 минут продолжает сокращаться, и пораженного можно еще спасти.

При дифференциальной диагностике степени поражения целесообразно ориентироваться на наличие основных симптомов:

- для тяжелой степени – наличие выраженного судорожного синдрома или комы;
- для средней степени – максимальным развитием клиники следует считать наличие одышки;
- при легкой степени симптоматика ограничивается субъективными ощущениями.

Молниеносная форма поражения является самой неблагоприятной в отношении прогноза и оказания медицинской помощи. При этом пораженный почти сразу теряет сознание, падает, судорожная стадия длится всего минуты, пораженный как бы застывает от остановки дыхания с расширенными, выпученными глазами, но сердечная деятельность еще продолжается несколько минут.

При тяжелых поражениях со стороны крови отмечаются небольшое увеличение содержания гемоглобина и эритроцитов, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, лимфопения и анэозинофилия, гипергликемия, повышенное содержание кислорода в венозной крови. Как правило, наблюдаются резкие нарушения электрокардиограммы по типу коронарной и мышечной недостаточности (нарушение зубца Т и отрезка S-T).

У пораженных, перенесших тяжелое отравление синильной кислотой, в течение 1-2 недель отмечаются чувство тяжести в груди, затруднение речи, головные боли, дискоординация движений, тошнота, лабильность пульса, нарушения электрокардиограммы, повышенная утомляемость, слабость.

Могут быть тяжелые осложнения: аспирационная пневмония, парезы, параличи различных мышечных групп и нарушения психики.

Особенности поражения хлорцианом. Хлорциан, как и синильная кислота, является ядом тканевых оксидаз (цитохромоксидазы), однако в клинике поражения имеются особенности. Хлорциан оказывает резко выраженное раздражающее действие на слизистые глаз и дыхательных путей. Малые концентрации его вызывают жжение и резь в глазах, носу, носоглотке и груди, слезотечение, светобоязнь, чихание и кашель, которые сравнительно быстро проходят.

В более тяжелых случаях наблюдаются сильное раздражение слизистых, одышка, розовая окраска слизистых и кожи, катаральное воспаление слизистых. Затем нередко развивается отек легких.

При высоких концентрациях наступает быстрая смерть при явлениях судорог и паралича дыхательного центра. В случае выздоровления длительное время сохраняются воспалительные изменения слизистых, органов дыхания и глаз.

### **Фторорганические вещества**

Синтез фторорганических соединений стал в середине XX века необходимым элементом крупномасштабного производства пластмасс, хладоагентов, пестицидов, красителей, смазочных материалов и т.д. С позиций общей токсикологии особый интерес представляют фторпроизводные карбоновых кислот, их эфиры (метилловый эфир фторуксусной кислоты и др.) и фторированные спирты (фторэтанол и др).

Высокая токсичность некоторых фторорганических соединений стала поводом для их пристального изучения, в том числе и с военными целями.

Фторуксусная кислота - кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде. Средняя смертельная доза для человека определяется, как 2 - 5 мг/кг массы.

Вещество хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте и быстро распределяется в организме. Проницаемость через гематоэнцефалический барьер умеренная. Вещество медленно метаболизирует в организме. Метаболиты выделяются с мочой и через легкие. У грызунов интоксикация протекает очень бурно. Уже через несколько минут после введения смертельной дозы развиваются судороги и через минуту - полторы после их начала у отдельных особей регистрируют смерть. Если смертельный исход не наступал, нормализацию состояния отмечают уже через 20 минут после прекращения судорог.

У человека, в зависимости от принятой дозы, действие на организм проявляется спустя 0,5 - 6 часов. Появляются тошнота, боли в животе, развивается оглушенность, а затем и кома. На высоте интоксикации появляются приступы клонико - тонических судорог. Даже после прекращения приступов пострадавший может оставаться в тяжелом

бессознательном состоянии в течение 6 дней. Смерть наступает от остановки дыхания.

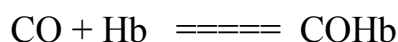
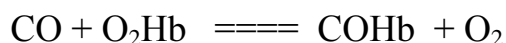
В основе механизма токсического действия фторацетата лежит его способность проникать в митохондрии, и вступать в метаболические превращения в цикле Кребса. Установлено, что продукт превращения фторацетата в цикле - фторцитрат, ковалентно связывается с ферментом (транслоказой) внутренней мембраны митохондрий, участвующим в переносе цитрата через митохондриальную мембрану, нарушая этот процесс. Ко-фактором транслоказы является глутатион, который также связывается с фторцитратом. К числу средств, облегчающих течение острого отравления, относятся этанол, сульфат магния, бензодиазепины, вещества, содержащие SH-группы.

### **Вещества, образующие карбоксигемоглобин**

#### **Механизм действия и патогенез отравления угарным газом**

Классическим примером повреждающего действия на кровь с нарушением ее дыхательной функции, обусловленным инактивацией кровяного пигмента — гемоглобина, служит образование карбоксигемоглобина (НЬСО) под влиянием **оксида углерода (II)**.

Оксид углерода является гемическим ядом. Проникая в кровь ингаляционным путем, СО вступает в соединение с двухвалентным железом оксигемоглобина или восстановленного гемоглобина с образованием карбоксигемоглобина (СОНЬ):



Сродство СО к гемоглобину в 250-300 раз больше, чем у кислорода.

Карбоксигемоглобин не может присоединять кислород и служить переносчиком его в организме. Содержание кислорода в крови резко уменьшается, то есть развивается гемическая гипоксия. Тяжесть гипоксии и поражения окисью углерода зависит от количества СОНЬ в крови:

- 20-30% СОНЬ - вызывает легкую степень отравления,
- 30-35% - среднюю степень,
- 35-50% - тяжелую степень,
- 50-60% - судороги, кому,
- 70-8-% - быструю смерть.

При прекращении поступления СО в организм начинается диссоциация карбоксигемоглобина и выделение СО через легкие. Последний процесс ускоряется в результате дачи кислорода больному, в особенности под повышенным давлением (гипербарическая оксигенация); кислород конкурентно вытесняет СО из гемоглобина. Было также отмечено, что в



присутствии СОНЬ в крови затрудняется диссоциация оксигемоглобина и отдача кислорода тканям (эффект Холдена), что еще более усугубляет гипоксию. Определенное значение имеет также вдыхание карбогена (смеси 5-6% углекислого газа с кислородом). При этом ослабляется эффект Холдена (нормализуется отдача кислорода тканям), ускоряется диссоциация карбоксигемоглобина, кроме этого СО<sub>2</sub> возбуждает дыхательный центр и улучшает дыхание (конечно, при содержании его в крови до определенного предела).

Работами многих исследователей было установлено, что действие оксида углерода на организм значительно сложнее. Он проникает в ткани и может вступать в реакцию с другими геминными ферментами в момент, когда атом железа находится в восстановленной форме:

- с цитохромом а<sub>3</sub> (цитохромоксидазой) и нарушать тканевое дыхание;
- с миоглобином, обеспечивающим работу мышц;
- с каталазой, что может приводить к накоплению токсичной перекиси водорода;

-с цитохромом Р-450 в печени, нарушая ее детоксицирующие функции.

Таким образом, к гемической гипоксии присоединяются некоторые элементы тканевой и гипоксической. Причем диссоциация карбоксицитохрома и карбоксимиоглобина происходят медленнее, чем диссоциация СОНЬ; этим можно объяснить трудности оказания медицинской помощи и лечения, медленное улучшение состояния больного в некоторых случаях. Оксид углерода способен также угнетать аденозинтрифосфатазу, уменьшать содержание АТФ в тканях.

Центральная нервная система, в особенности кора головного мозга, наиболее чувствительна к гипоксии и воздействию оксида углерода, отравления им людей всегда сопровождается резкими нервно-рефлекторными нарушениями (спутанность сознания, дезориентация, галлюцинации, потеря сознания, кома, судороги).

### **Клиническая картина отравления**

В зависимости от концентрации СО в воздухе, длительности экспозиции и особенностей организма поражения могут быть легкой, средней и тяжелой степени, а также бывают атипичные формы отравления.

При легкой степени отравления наблюдаются сильная головная боль (преимущественно в височной и лобной областях), головокружение, пульсация височных артерий, шум в ушах, одышка, слабость, тошнота, нередко рвота и обморочное состояние, шаткая походка. Эти симптомы после прекращения воздействия СО через несколько часов исчезают, но головная боль держится длительно (до суток и более).

При средней степени отравления все эти симптомы выражены очень сильно. Отмечаются мышечная слабость и нарушения координации движения. Нередко развивается адинамия. Одышка усиливается, пульс

частый, артериальное давление понижено. Сознание затемнено, теряется ориентировка во времени и пространстве, может быть потеря сознания или “провалы памяти”, иногда сонливость или оцепенение. На лице появляются ярко-алые пятна, соответствующие цвету карбоксигемоглобина. Иногда бывают фибрилляции мышц лица и туловища, часто тошнота и рвота. После соответствующего лечения сознание вскоре полностью восстанавливается, и состояние улучшается, но в течение нескольких суток наблюдаются головные боли, слабость, головокружение, повторная рвота, плохой сон и другие симптомы вегето-сосудистой дистонии.

При тяжелой степени отравления наблюдаются полная потеря сознания и коматозное состояние, которые могут быть длительными (до 10 ч и более). При этом кожа, в особенности лицо, имеет ярко-алый цвет, но конечности могут быть цианотичными или бледными. Пульс частый, до 100-120 ударов в минуту, артериальное давление резко снижено. Дыхание нарушено, глубокое, может быть аритмичное. Температура тела повышается до 38-40<sup>0</sup>С. Мышцы напряжены, может быть ригидность конечностей, сухожильные рефлексы повышены. Временами возможны приступы тонических или тонико-клонических судорог. В крови нейтрофильный лейкоцитоз, содержание СОHb - до 50 % и более.

В дальнейшем может наступить паралитическая стадия поражения (кома): расширение зрачков, нарушение корнеального рефлекса и реакции зрачков на свет, коллапс, арефлексия, паралич дыхательного центра. Прогноз определяется продолжительностью и глубиной коматозного состояния. Коматозное состояние более суток - плохой прогностический признак.

В благоприятных случаях больного выводят из коматозного состояния, но длительное время он может находиться в состоянии оглушения, иногда появляется ретроградная амнезия. Могут быть различные тяжелые осложнения: отек легких той или иной степени тяжести, пневмонии, сердечно-сосудистая недостаточность (диффузные или очаговые изменения миокарда, боли в области сердца, тахикардия, аритмия, гипотензия), парезы и параличи конечностей, невриты, расстройства мочеиспускания, иногда диплопия и нарушения цветоощущения, отечность сетчатки и соска зрительного нерва. Часто наблюдаются нервно-трофические нарушения со стороны кожи, пролежни, местные отеки, экзема, геморрагические высыпания. Описаны осложнения в виде психозов: маниакальные состояния, галлюцинаторный бред, ослабление памяти. Полное выздоровление наступает через 2-3 недели, а при осложнениях - значительно позднее.

Описаны атипичные формы отравлений оксидом углерода.

Апоплексическая (молниеносная) форма наблюдается при очень высоких концентрациях СО в атмосфере. Пораженный быстро теряет сознание, после кратковременного приступа судорог через несколько минут наступает смерть от паралича дыхательного центра.

Синкопальная форма характеризуется резким снижением артериального давления, анемией мозга, быстрой потерей сознания,

запустеванием периферических сосудов. Кожные покровы приобретают бледную восковидную окраску (“белая асфиксия”).

Эйфорическая форма поражения чаще развивается при сравнительно низких концентрациях СО в воздухе и условиях нервной напряженности. При этом наступает состояние эйфории или экзальтации, которое маскирует картину отравления и предстоящей опасности. Однако состояние эйфории может вскоре смениться внезапной потерей сознания или обмороком вследствие прогрессирующего отравления и анемии мозга.

Пороховая болезнь при отравлении пороховыми и взрывными газами характеризуется тем, что помимо симптомов отравления оксидом углерода наблюдаются симптомы действия нитрогазов: раздражение слизистых, жжение, резь и боли в носу, носоглотке, глазах, слезотечение, чихание, кашель, а в последующем развиваются воспалительные изменения - конъюнктивит, трахеобронхит, а при высоких концентрациях - отек легких.

Хронические отравления оксидом углерода возможны в производственных условиях (котельных, литейных цехах, гаражах, около терриконов угольных шахт, на улицах больших городов и т.д.). Симптоматика хронических отравлений может варьировать. Характерны головные боли, головокружение, утомляемость, раздражительность, плохой сон, сердцебиение, боли в области сердца, лабильность пульса, понижение аппетита, исхудание, выпадение волос. Содержание СОНв в крови непостоянно, около 10-20%. Отмечается небольшое увеличение содержания гемоглобина и эритроцитов, переходящее в анемию. Эти изменения свидетельствуют о нейровегетативных и трофических нарушениях в организме. В запущенных случаях появляются симптомы токсической энцефалопатии, обмороки, инфарктоподобные состояния, тромбозы коронарных сосудов и другие симптомы, требующие стационарного лечения.

### **Диагностика отравлений и определение карбоксигемоглобина**

Диагностика отравлений основывается на учете обстоятельств и условий отравления (при возможности необходимо сделать анализ воздуха помещения на оксид углерода, используя хлорпалладиевую бумажку или другие методы), клинической картине и анализе крови на карбоксигемоглобин.

Для количественного определения карбоксигемоглобина применяют специальные спектральные методы, но для качественного обнаружения его можно пользоваться простыми химическими методами.

Определение СОНв спектрофотометрическим методом. Метод основан на том, что СОНв и восстановленный гемоглобин в разной степени поглощают световые лучи при длине волны 534 нм и в одинаковой степени поглощают лучи при длине волны 563 нм.

Оснащение: спектрофотометр СФ-4, микропипетки на 0,1 мл, мерная колба с притертой пробкой на 10 мл.

Реактивы: 5% раствор цитрата натрия; 0,005 н раствор едкого натра, дитионит натрия (восстановитель).

Методика анализа: Микропипеткой, предварительно промытой 5% раствором цитрата натрия, берут 0,1 мл крови из пальца больного, помещают в мерную колбу с притертой пробкой на 10 мл, разбавляют 0,005 н раствором едкого натра до метки (10 мл) и плотно закрывают пробкой. При отсутствии такой колбы 0,1 мл крови смешивают с 10 мл 0,05 н раствора едкого натра и наливают в пробирку с притертой пробкой так, чтобы жидкость доходила до самой пробки (чтобы исключить контакт с воздухом). Анализ делают не позднее, чем через 2 ч после взятия крови.

К 5 мл прозрачного раствора добавляют 5-10 мг дитионита натрия для восстановления оксигемоглобина (СОНб при этом не восстанавливается) и сразу же производят фотометрирование, то есть измерение оптической плотности раствора, при длине волны 534 и 563 нм.

Расчет содержания СОНб в крови производят по формуле:

$$\text{СОНб} = \frac{(V_1 - 0,72V_2) 100}{0,43V_2}$$

где  $V_1$  - оптическая плотность при длине волны 534 нм,

$V_2$  - при длине волны 563 нм.

Из клинических исследований можно использовать следующие.

Проба с разведением. В одну пробирку вносят одну каплю исследуемой крови (из пальца больного), в другую - одну каплю крови здорового человека и в обе пробирки добавляют по 5-6 мл чистой воды. После размешивания и гемолиза через 0,5-1 мин в проходящем свете рассматривают окраску раствора. Раствор нормальной крови имеет желтый или желто-бурый цвет, раствор крови, содержащей СОНб, имеет вишневый или малиновый оттенок. Чувствительность пробы - около 30 % СОНб .

Формалиновая проба. На кусок белой бумаги наносят по одной капле крови больного и здорового человека, затем глазной пипеткой добавляют по одной капле 15-30 % раствора формалина и с помощью палочки (спички) размешивают пробы. Нормальная кровь приобретает грязно-серую окраску, СОНб сохраняет красную окраску. Чувствительность пробы - 15-30 % СОНб .

Щелочная проба. Кровь, содержащая СОНб, при смешивании с 10-30 % раствором едкого натра, как и в предыдущей пробе, дает светло-желтое окрашивание, нормальная кровь - грязно-коричневое.

Пробы с сернокислой медью. Кровь, содержащая СОНб, при смешивании с 2 % раствором сернокислой меди (по методике, как и в предыдущей пробе) сохраняет окраску, нормальная кровь дает грязно-серую окраску.

Пирогаллол-таниновая проба. К 1 мл дистиллированной воды добавляют 2-3 капли исследуемой крови больного, после гемолиза добавляют 1 мл реактива, состоящего из 2 % раствора танина с добавлением 2 %

пирогаллола. Растворы таннина и пирогаллола хранят отдельно и смешивают поровну перед анализом. Кровь, содержащая СОНб, приобретает коричнево-красное окрашивание, а нормальная - серо-коричневое. Чувствительность пробы - 15-30 % СОНб.

### **Сероводород. Механизм действия. Клиника отравления.**

Сероводород встречается в шахтах, на свекольно-сахарных заводах, в производстве искусственного шелка, в грязелечебницах, при производстве асфальта. Выделяется при гниении органических веществ, разложении горных пород и минералов, в состав которых входят сульфидные соединения, содержится в сточных водах различных производств. Поступает в организм ингаляционно.

Обладает выраженным нейротоксическим и раздражающим действием на слизистые оболочки глаз и дыхательных путей. Вызывает тканевую гипоксию в результате угнетающего действия на ферменты тканевого дыхания (связывание железа в цитохромах).

При легкой форме отравления наблюдаются резь в глазах, блефароспазм, светобоязнь, лакримация, гиперемия конъюнктив, насморк, кашель, саднение за грудиной. Появляются астеновегетативные симптомы.

При воздействии сероводорода в более высоких концентрациях присоединяются признаки резорбтивного действия: рвота, слабость, коллапс, сопор или возбуждение. Наряду с бронхитом могут быть бронхопневмония, отек легких, наблюдается гипотония, затруднение мочеиспускания, альбуминурия, гипертермия.

Тяжелое отравление протекает по типу судорожно-коматозной формы. Быстрая потеря сознания сопровождается судорогами, галлюцинациями, угнетением сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Коматозное состояние может завершиться смертельным исходом. При благоприятном исходе кома сменяется резким дыхательным возбуждением и последующим глубоким сном. В дальнейшем появляется астенический синдром, который постепенно исчезает или осложняется энцефалопатией.

При очень высоких концентрациях сероводорода развивается молниеносная форма, при этом явления раздражения слизистых оболочек не успевают развиться, смерть наступает на фоне острой гипоксии ЦНС.

### **Нитробензол**

Нитробензол применяется для получения анилина, в парфюмерной промышленности в качестве душистого вещества, для приготовления мыла.

Токсическое действие связано с образованием метгемоглобина, дегенерацией эритроцитов. В организме нитробензол постепенно превращается в анилин.

Отравление возможно при случайном попадании внутрь или на кожу и при вдыхании паров.

Клиника интоксикации. При вдыхании больших количеств в виде горячих паров (или тумана) отравление может развиваться чрезвычайно быстро. Пострадавший теряет сознание, на первом плане - наркотическое действие яда. При более медленном поступлении яда в организм вначале наблюдаются недомогание, головная боль, головокружение, шум в ушах, мелькания перед глазами, тошнота, рвота. Лицо сначала бледное, затем - серовато-синее, особенно нос, ушные раковины, губы, такое же окрашивание десен, пальцев кистей рук и стоп. В случае дальнейшего ухудшения состояния больного - выраженное диспноэ, тахикардия, экстрасистолия, шатающаяся походка, мышечные фибрилляции, нарушения речи, помрачение сознания, судороги. Глазные яблоки неподвижны или наоборот блуждают, наблюдается мидриаз, экзофтальм. Из рта - запах горького миндаля.

Острое отравление часто сопровождается длительными последующими заболеваниями - расстройствами сердечной деятельности, анемией, внезапными приступами головокружения, раздражительностью. Возможны рецидивы через некоторое время после отравления. Наиболее часты хронические отравления, выражающиеся в легкой анемии, субиктеричности склер. Наблюдаются также астеновегетативные явления и дерматиты.

Токсические концентрации и дозы для человека точно неизвестны, но очень малы (2 капли при пероральном поступлении могут вызвать смерть).

### **Динитроортокрезол. Механизм действия. Клиника отравления**

Динитроортокрезол применяется в качестве гербицида в сельском хозяйстве (с 1892г.), калиевая соль используется в качестве красителя под названием "виктория оранжевый", входит в состав гербицидов, используемых армией НАТО в качестве оперативно-тактического оружия (применялся войсками США во Вьетнаме).

Очень токсичен для человека при любых путях поступления. Описано много случаев смертельных отравлений людей в результате попадания динитроортокрезола в желудок, вдыхания пыли или капель его, а также вследствие попадания на кожу.

Динитроортокрезол разобщает окислительное фосфорилирование, вызывая тканевую гипоксию. Не вызывает раздражения кожи и слизистых оболочек ("немой контакт"). В результате медленного разрушения динитроортокрезола в организме человека (время полураспада в крови 153,6 часа) возможна кумуляция яда. Легко всасываясь при любых путях поступления, динитроортокрезол проникает во все органы, где длительно сохраняется. Лишь через некоторое время часть его в конъюгированной форме выводится с мочой.

В результате разобщения окислительного фосфорилирования резко повышается основной обмен (описаны случаи повышения основного обмена до +400 %) и возрастает в 10-12 раз потребление кислорода.

Для представления о степени повышения обмена можно сказать, что при тиреотоксикозе повышение основного обмена свыше 60 % уже считается признаком тиреотоксикоза III степени.

В начале 30-х годов прошлого века были попытки применять динитроортокрезол в качестве средства для лечения ожирения.

Ранними симптомами острого и подострого отравления динитроортокрезолом являются ощущения усталости и внутреннего беспокойства, потливость, жажда и снижение веса. Эти симптомы часто игнорируют, расценивая их как следствие жары, длительной напряженной работы и т.д. В случаях с летальным исходом они появлялись за 2 суток до смерти. Интервал между этими начальными проявлениями и резким ухудшением состояния, превращающими отравленного в тяжелого больного, может составлять лишь 1 час.

Симптомы отравления появляются лишь тогда, когда содержание динитроортокрезола в крови достигает критического уровня: появляется одышка, гипертермия ( $40^{\circ}$  и более), возбуждение, усиление перспирации, полидипсия. В легкой форме отравления: астеновегетативные расстройства, гипотония, гипергидроз, желтое окрашивание волос и кожи рук, слизистых оболочек, появление желтого нитросоединения в моче. В тяжелых формах: резкая слабость, профузная потливость (надключичные ямки на глаза наполняются потом), нарастающее обезвоживание, ацидоз; часто тонические и клонические судороги, нарушение сердечного ритма.

Для перорального отравления характерны рвота, схваткообразные боли в животе, водянистый понос, желтуха. Отравленные умирают в коматозном состоянии при явлениях отека головного мозга и легких.

Особенно опасно действие яда в жару, когда теплоотдача затруднена. Лица с пониженным питанием более чувствительны к яду.

При хронической интоксикации наблюдаются астеновегетативные симптомы, анорексия, дерматозы, невриты, иктеричность кожи и слизистых, нарушение гемопоэза (лейкопения, агранулоцитоз, анемия с наличием телец Гейнца).

### **Анилин. Механизм действия. Клиника отравления**

Анилин применяется в производстве красителей, в фармацевтической промышленности, в производстве искусственных смол, цветных карандашей.

Отравления возможны как ингаляционно, так и перкутанно. У детей всасывание анилина через кожу идет так энергично, что описаны случаи отравления новорожденных свободным анилином, содержащемся в небольшом количестве в штемпельной краске для белья.

Токсическое действие связано с превращением оксигемоглобина в метгемоглобин, с дегенерацией эритроцитов, наркотическим действием на ЦНС, а также дистрофией паренхиматозных органов. Метгемоглобинообразующее действие анилина связано с его гидроксилированием в эритроцитах с участием НАДН-метгемоглобинредуктазы. Кроме того, анилин вызывает активирование СОД (супероксиддисмутаза), что ускоряет генерацию эндогенной перекиси водорода, поэтому происходит интоксикация организма многочисленными соединениями, которые активируют перекисное окисление липидов (ПОЛ).

При отравлении легкой степени отмечается головная боль, общая слабость, тошнота, рвота, при приеме внутрь - боль в эпигастрии, акроцианоз. При отравлении средней степени тяжести - резкая головная боль, диспноэ, двигательное возбуждение, увеличение и болезненность печени, выраженный акроцианоз, иктеричность склер, гемолитическая желтуха. При отравлении тяжелой степени - резко выраженный цианоз с зеленоватым оттенком (до сине-черного окрашивания губ, носа, ушей, слизистой оболочки полости рта), изменения со стороны ЦНС - кома с арефлексией, миоз, тонико-клонические судороги, кровь - шоколадно-бурого цвета, развивается острая недостаточность почек и печени. Возникает нарушение дыхания, развиваются токсический гепатит, анемия, гематурия, бронхорея, нарушения гемодинамики. Смерть наступает при явлениях нарастающей дыхательной недостаточности.

Среди последствий перенесенного острого отравления анилином часто встречаются: тремор рук, век и языка, гипергидроз кистей рук, приступы головокружения.

Чувствительность к анилину повышается после приема алкоголя. У рабочих, ушедших с работы здоровыми, после приема алкоголя быстро развивается отравление.

При хронической интоксикации: астеновегетативные явления, психические изменения (понижение интеллекта, потеря памяти, апатия), дерматиты, потливость рук, отечность лица, легкие заболевания печени и почек.

### **Антидотная и симптоматическая терапия интоксикаций, вызванных веществами общедовитого действия.**

#### Антидотное лечение отравлений цианидами.

##### Основные направления.

Принципы комплексной специфической терапии отравлений цианидами можно сформулировать следующим образом:

- 1) Реактивация цитохромоксидазы с помощью метгемоглобинообразователей.





действие на сердечную деятельность, повышает устойчивость организма к гипоксии.

Форма выпуска: 20 % раствор в ампулах по 1 мл.

Правила применения: вводится внутримышечно или внутривенно при всех клинических формах отравления цианидами - при внутримышечном введении - 1 мл на 60 кг массы, при внутривенном введении - разводится в 10 мл 20-40 % раствора глюкозы или 0,9 % растворе хлористого натрия; вводить со скоростью 3 мл/мин. При тяжелых поражениях допускается повторное применение: внутривенно - через 30 мин 0,75 мл; внутримышечно - через 1 час 1 мл.

В терапевтических дозах не оказывает отрицательного влияния на кроветворную систему, функции печени и почек.

Побочное действие: при подкожном введении возможен некроз тканей, при внутримышечном введении возможно развитие болезненности в месте инъекции, кратковременное повышение температуры тела. При передозировке препарата вводят хромосмон 0,1-0,15 мл на кг массы.

Противопоказаний для введения антициана при поражении синильной кислотой не выявлено.

Нетабельные антидоты: амилнитрит.

Выпускается в ампулах с оплеткой по 0,5 мл, применяется путем ингаляции - раздавить легким нажатием тонкий конец ампулы и поднести к носу отравленного, в зараженной атмосфере ампулу с раздавленным концом вложить под шлем - маску противогаза для вдыхания. Амилнитрит оказывает кратковременное действие, поэтому через 10-12 мин его дают повторно (до 3-5 раз, не допуская коллапса).

2) Метиленовая синь отнимает водород у свободно диссоциированных ионов молочной кислоты, приобретая белую окраску, и освобождает свободный кислород, который идет на окисление синильной кислоты. Образующаяся при окислении циановая кислота - соединение нестойкое, она распадается в организме на углекислый газ и аммиак.

Кроме того, в терапевтических дозах метиленовая синь обладает метгемоглобинообразующим действием.

В настоящее время используется нетабельный антидот - хромосмон, состоящий из 1 % раствора метиленовой сини в 25 % растворе глюкозы. Хромосмон при отравлении цианидами используется в дозе 50-100 мл внутривенно. В малых дозах (0,1 мл/кг веса) метиленовая синь превращает МtНb в гемоглобин и может применяться при передозировке метгемоглобинообразователями.

3) Донаторы серы превращают синильную кислоту в малотоксичную роданистую кислоту:  $\text{HCN} + \text{S} \rightarrow \text{HSCN}$ . Эта реакция протекает быстро (в

почках, печени, головном мозге) в присутствии фермента роданазы. Правда, при длительном поступлении роданиды оказывают токсическое действие на щитовидную железу, поэтому необходимы мероприятия по удалению роданидов из крови (форсированный диурез и др.).

В качестве антидотов цианидов применяются табельные препараты: тиосульфат натрия (ампулы 30 % раствора по 10 мл), вводится внутривенно по 50 мл и унитиол (ампулы 5 % по 5 мл, вводится из расчета 1 мл на 10 кг массы).

4) Для нейтрализации цианидов используются глюкоза и комплексоны.

Нейтрализация синильной кислоты комплексонами основана на способности цианогруппы образовывать с тяжелыми металлами (железо, золото, кобальт и др.) комплексные соединения.

К классу комплексонов относится двукобальтовая соль этилендиаминтетраацетат ( $\text{CoNa}_2\text{ДТА}$ ), ее рекомендуется вводить в дозе 4-5 мг/кг массы (10-20 мл 15 % раствора), очень медленно, так как быстрое введение может вызвать гипертензию, удушье и др.

Рекомендуется введение витамина  $\text{B}_{12}$ , а именно его разновидности - гидроксикобаламина, как вспомогательного средства, в комбинации с другими антидотами.

Табельным антидотом цианидов является глюкоза. Реакция нейтрализации основана на взаимодействии синильной кислоты с альдегидной группой глюкозы с образованием малотоксичного циангидрина.

Вводится 20 мл 40 % глюкозы внутривенно или 5 %, 20 % растворы в перерасчете на эту дозу. Глюкоза реагирует только с ядом, циркулирующим в крови, связанная в тканях цианогруппа для нее недостижима.

Таким образом, антидотная терапия должна начинаться с использования метгемоглобинообразователей (действуют быстро, переводят цианиды в кровь), а подкрепляться введением тиосульфата натрия, глюкозы, комплексонов (действуют надежно в крови, способствуют выведению цианидов из организма).

### **Содержание медицинской помощи при поражении ТХВ ОЯД в очаге и этапах медицинской эвакуации**

- Первая помощь:
- (в очаге) - надевание противогаза
  - вдыхание под шлем-маской противогаза амилнитрита (по 1 ампуле каждые 10-15 мин) не более 4-6 ампул одновременно
  - эвакуация из зараженной атмосферы
  - (вне очага) - снять противогаз
  - продолжить вдыхание амилнитрита
  - промедол 2 % - 1 шприц-тюбик внутримышечно

- Доврачебная помощь:
- повторное вдыхание амилнитрита
  - внутримышечно – антициан 1 мл.
  - при отсутствии самостоятельного дыхания ИВЛ
  - при нарушении сердечной деятельности - кордиамин - 1,0 мл подкожно
  - при судорогах - феназепам 1 % - 1,0 мл в/м
- Первая врачебная помощь:
- внутривенное введение:
    - антициан 1 мл.
    - хромосмон - 50-100 мл
    - тиосульфат натрия - 30-50 мл 30 % раствора
    - глюкоза - 20 мл 40 % раствора
    - при резком нарушении сердечной деятельности: коргликон 0,06 % раствор 1,0 мл в/в капельно на 5 % растворе глюкозы
    - при судорожном синдроме - феназепам 1 % 1-3 мл в/м
    - при остановке дыхания - ИВЛ
- Квалифицированная помощь:
- внутривенное введение:
    - глюкоза 20 мл 40 % раствора
    - тиосульфат натрия - 30-50 мл 30 % раствора
    - при угнетении сердечной деятельности коргликон 0,6% раствор 1,0 мл в/в в 10 мл 5% раствора глюкозы
    - при судорожном синдроме - феназепам 1% 3 мл в/м
    - витаминотерапия
    - антибиотики (в случае развития аспирационной пневмонии).

### Первая помощь и лечение отравлений оксидом углерода (II)

Основной задачей при оказании первой помощи является скорейшее удаление яда из организма. Необходимо немедленно прекратить дальнейшее поступление оксида углерода и удалить пострадавшего из отравленной атмосферы. После выноса пострадавшего на свежий воздух следует дать ему вдыхать нашатырный спирт. Рекомендуются горячее питье (чай, кофе). При остановке дыхания следует проводить ИВЛ в сочетании с подачей кислорода. Искусственное дыхание необходимо делать до восстановления самостоятельных дыхательных движений. Абсолютными показаниями к

проведению искусственной вентиляции легких являются: полное отсутствие самостоятельных дыхательных движений, стойкая гиповентиляция, патологическая аритмия дыхания.

Основным средством терапии отравления оксидом углерода следует рассматривать кислород. При данной патологии он может быть приравнен к антидотам. Предпочтение следует отдать гипербарической оксигенации, особенно при тяжелых отравлениях. Основой для оксигенотерапии явились опыты Галдана (1895г.), показавшего, что использование кислорода под давлением спасает экспериментальных животных от гибели при действии оксида углерода в смертельных концентрациях. В нашей стране клиническое применение оксигенотерапии для лечения острых отравлений оксидом углерода относится к 1958 году, когда военно-морской врач К.М.Раппопорт сообщил об успешном применении кислорода под давлением 2-3 атм. в барокамере для лечения 4 человек.

Преимущество гипербарической оксигенации перед изобарической связано с резким увеличением транспортной функции плазмы крови для кислорода. Это позволяет обеспечить нормальный газообмен даже в тех случаях, когда блокирован гемоглобин, а количество растворенного под избыточным давлением в плазме кислорода таково, что отпадает необходимость в гемоглобине как в переносчике кислорода. Кроме того, при оксигенотерапии резко ускоряется диссоциация карбоксигемоглобина и оксигемоглобина от кислорода.

Рекомендуется следующая схема применения кислорода: при тяжелой степени отравления - давление кислорода 2-4 атм., время пребывания под максимальным давлением в зависимости от состояния человека может колебаться от 15 до 45 минут.

Длительная гипербарическая оксигенация может привести к ателектазам из-за вымывания из альвеол азота.

В качестве антидота оксида углерода может применяться препарат ацизол (6 % раствор в ампулах по 1 мл) для внутримышечного введения. Ацизол пролонгирует пребывание в атмосфере оксида углерода, снижая потребление кислорода, лечебное действие проявляется за счет образования комплекса с оксидом углерода и комплексом "оксид углерода - гемоглобин". Снижает частоту развития энцефалопатии и других осложнений. Применяется в военно-морской медицине как профилактическое средство.

Для стимуляции дыхательного центра можно использовать карбоген с содержанием  $\text{CO}_2$  5 %. Лекарственная терапия при отравлении оксидом углерода носит симптоматический характер. Назначают кофеин, адреналин, кордиамин, феназепам. Используются антикоагулянты и вазодилататоры по показанию.

Применение метиленового синего при отравлении оксидом углерода в качестве акцептора электрона и нормализующего тканевое дыхание агента теоретически не обосновано, так как метиленовый синий обеспечивает транспорт электронов от субстрата непосредственно к кислороду, минуя

цитохромы и цитохромоксидазу. Такой механизм не позволяет тканям использовать энергию окисления субстратов, так как при этом не происходит синтез АТФ. Клинические наблюдения также подтвердили нецелесообразность использования метиленового синего при отравлении оксидом углерода, как это было ранее рекомендовано в ряде руководств по токсикологии.

Для ускорения выведения оксида углерода предложены препараты железа и кобальта. Установлено, что введение внутрь железа в дозе 50 мг/кг ускоряет удаление оксида углерода из организма (ферковен, феррум - лек и др.), в тяжелых случаях показано внутривенное введение ферковена - 5 мл медленно. Ускоряют выведение оксида углерода с мочой и кобальтовые соединения. Рекомендуются применять витамин В<sub>12</sub> и кобальт в виде соединений с ЭДТА. Цитохром С (по 10-30 мл внутримышечно) ускоряет выведение больных из оксиглеродной комы.

Определенный интерес представляют данные о влиянии адаптогенов на течение интоксикаций оксидом углерода. Выяснилось, что в определенных дозах и в условиях предварительного введения дибазол оказывал положительное влияние на течение интоксикации. Имеются данные о защитном действии женьшеня при остром отравлении оксидом углерода.

Экспериментальные исследования показали, что применение цитохрома С в комплексе с витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub> и карбоксилазой предупреждает изменение углеводного обмена, характерные для интоксикации оксидом углерода.

## Основные направления комплексной терапии интоксикаций, вызванных ТХВ ОЯД

При ингаляционном воздействии ТХВ ОЯД необходима наиболее ранняя эвакуация отравленного из зараженной атмосферы. В случае раздражающего действия токсикантов (нитробензол, сероводород) слизистые оболочки глаз, ротовой полости и носоглотки обильно промыть водой, можно с 0,2% раствором гидрокарбоната натрия. Затем используется фицилин (ампулы в ватно-марлевой оплетке по 2,0 мл) или противодымная смесь (ампулы в ватно-марлевой оплетке по 1,0 мл, состав: этилового спирта и хлороформа - по 40 мл, эфира - 20 мл и 5 капель нашатырного спирта). Внутривенно вводят 1-2 мл 2 % промедола. При выраженном раздражении глаз: инстилляцией 0,5 % дикаина по 2 капли в каждый глаз, ношение темных очков.

При поступлении АОХВ внутрь обильно промывают желудок водой (10-12 литров), назначают солевые слабительные (касторовое, вазелиновое масло и др. жиры противопоказаны), активированный уголь (10-12 таблеток одномоментно).

При попадании токсического агента на кожу или одежду, пораженный участок обильно промывают водой (лучше теплой) с мылом, меняют одежду и белье. Во всех случаях необходимы покой и тепло.

При отравлении сероводородом проводят антидотную терапию метгемоглобинообразователями (антициан, метиленовая синь, нитрит натрия, амилнитрит). Предполагают, что образующийся при этом метгемоглобин будет связываться с сероводородом. Метгемоглобинообразователи применяются так же, как и при лечении поражений цианосодержащими токсикантами.

При отравлении нитробензолом, анилином антидотная терапия, напротив, направлена на восстановление гемоглобина из метгемоглобина. Для этой цели применяется метиленовая синь в низких дозах (0,1-0,15 мл на кг массы, 1 % раствор), рибофлавин, аскорбиновая кислота в терапевтических дозах.

Перспективными антидотами являются лекарственные средства, содержащие глутатион, глицин, цистеин или смесь аминокислот, включающих SH-группу.

Длительное возбуждение, судороги купируют введением 1 % феназепама внутримышечно по 1-3 мл.

По показаниям вводят сердечные средства: сердечные гликозиды, кордиамин. При дыхательных расстройствах: ингаляции увлажненного кислорода (с содержанием последнего в смеси не более 60%) циклами по 15 минут до купирования признаков гипоксической гипоксии.

В дальнейшем проводят профилактику и лечение отека легких (назначают мочевину, лазикс, гепарин, спинномозговые пункции, краниocereбральную гипотермию, коррекцию КОС, возмещение энергетических затрат организма (до 2 л 5-10 % раствора глюкозы с 12 ЕД инсулина и витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, С), профилактику и лечение инфекционных осложнений (антибиотики широкого спектра действия).

В периоде реабилитации рекомендуется наблюдение невропатологом и психиатром, широко применяется лечебная физкультура и физиотерапия.

Вопросы для самоконтроля:

1. Общая характеристика ТХВ общетоксического действия.
2. Механизм токсического действия цианидов.
3. Клиническая классификация отравлений цианидами.
4. Группы антидотов цианидов и схемы их применения.
5. Механизм токсического действия СО и первая помощь при отравлении СО.
6. Метгемоглобинообразователи и гемолитики: токсическая характеристика.
7. Токсикологическая характеристика тканевые ядов (ингибиторы ферментов цикла Кребса, ингибиторы цепи дыхательных ферментов, разобщители тканевого дыхания).

## **Глава 5. Токсичные химические вещества цитотоксического действия**

Одной из глобальных проблем экологической токсикологии является проблема диоксинов, которая давно волнует медиков, токсикологов и биологов всего мира. Диоксины вызывают целый ряд серьезных заболеваний, среди которых - образование злокачественных опухолей, психические расстройства, нарушение обучаемости, снижение иммунитета, сокращение содержания мужского гормона, диабет, импотенция, эндометрит.

### **Общая характеристика токсичных химических веществ цитотоксического действия, их классификация**

**Цитотоксическим** называется повреждающее действие веществ на организм путем формирования глубоких структурных и функциональных изменений в клетках, приводящих к их гибели. В основе такого действия лежит прямое или опосредованное иными механизмами поражение внутриклеточных структур, сопровождающееся грубыми нарушениями генетического аппарата клеток и клеточных мембран, процессов синтеза белка и других видов пластического обмена.

Следует отметить, что любая тяжелая интоксикация в той или иной степени сопряжена с повреждением клеток различных типов. Однако часто повреждение носит вторичный характер, либо проявляется при воздействии химических соединений на клетку лишь в очень высоких дозах. Вместе с тем существуют вещества, цитотоксическое действие которых обусловлено прямой атакой ксенобиотика на структурные элементы клетки и является основным в профиле вызываемого им токсического процесса. Такие вещества относят к группе **цитотоксикантов**.

В настоящее время принята следующая **классификация** веществ, вызывающих выраженные структурно-морфологические изменения в органах и тканях:

1. Ингибиторы синтеза белка и клеточного деления.
  - 1.1. Алкилирующие соединения:
    - галоидные алкилы (йодистый метил, бромистый метил, хлористый метил),
    - замещенные галоидные алкилы (диметилсульфаты и их аналоги),
  - 1.2 Неалкилирующие соединения (рицин).
2. Тиоловые яды (соединения мышьяка и тяжелых металлов).
3. Токсичные модификаторы пластического обмена (диоксины, бифенилы).



## **Ингибиторы синтеза белка и клеточного деления**

Различают местное, рефлекторное и общерезорбтивное действие алкилирующих соединений.

**Местное действие алкилирующих соединений** проявляется в развитии патологических процессов в местах их аппликации. При этом типичны поражения кожи, слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей. По мере поступления вещества в базальные клетки эпидермиса происходит их поражение - ингибирование ферментов углеводного обмена (гексокиназу, НАД и др.), с блокированием гликолиза и процессов тканевого дыхания в клетках, что приводит к мутации хромосом ядер базальных клеток, нарушая их митозы. Клетки базального слоя эпидермиса кожи гибнут. Гибнут также клетки эндотелия кровеносных капилляров эпидермиса под базальной мембраной, жидкая часть крови (плазма) поступает в пространство между базальным и роговым слоем, на коже образуются "пузыри".

### **Общерезорбтивное действие алкилирующих соединений**

Алкилирующие соединения поступают в ткани внутренних органов с кровью через органы дыхания, кожу, слизистые оболочки глаз, верхних дыхательных путей и ЖКТ. Наибольшую опасность представляет поступление ингаляционным путем, так как при поступлении паров и мелкодисперсного аэрозоля в органы дыхания алкилирующие соединения проникают через стенки альвеол на большой поверхности (70—100 м<sup>2</sup>) и быстро поступают в кровь через легочные капилляры.

Клетки, подвергшиеся воздействию алкилирующих соединений, оказывающих мутагенное действие, имеют системы защиты генетического аппарата на молекулярном уровне в виде так называемых репарационных процессов. В ходе этих процессов, направленных на восстановление первичного генетического материала, "специфические" ферменты вырезают "поврежденные" фрагменты и восстанавливают структуру ДНК и РНК. Это требует определенного времени. Если скорость репарационных процессов оказывается меньше скорости деления клеток, то возникшие мутации приводят к тяжелым последствиям. Клетка с поврежденным генетическим аппаратом не может делиться либо дочерние клетки становятся нежизнеспособными. Вот почему при общерезорбтивном действии алкилирующих соединений в первую очередь страдают клетки тех тканей и органов, которые обладают высокой митотической активностью (клетки кроветворных органов, слизистых оболочек, половых желез и др.), т.е. тканей, наиболее чувствительных к действию проникающей радиации (*радиомиметический эффект алкилирующих соединений*).

Вместе с тем способность алкилирующих соединений вызывать хромосомные мутации и гибель быстроделющихся клеток используют химики и фармакологи при создании противоопухолевых препаратов.

Вещества этой группы неоднородны по своему химическому строению: иприты - галоидированные сульфиды и амины (сернистый иприт - дихлорэтилсульфид, азотистый иприт - трихлортриэтиламин), люизит - алифатический дихлорарсин (хлорвинилдихлорарсин).

Сернистый иприт был получен еще в 1822 году химиком Дебре. В чистом виде выделен и изучен в 1886 году в лаборатории немецкого химика В.Майера работавшим у него русским химиком Николаем Дмитриевичем Зелинским (будущим изобретателем противогаза). Зелинский, кстати, получил отравление этим веществом, что заставило обратить внимание на токсические свойства иприта.

Таблица 5.1.

Физико-химические свойства ОВ цитотоксического действия

	Внешний вид, запах	t <sub>кип</sub> °C	Летучесть мг/л	Растворимость		Стойкость	
				в воде	в орг. раств.	летом	зимой
ИПРИТ	Маслянистая жидкость с запахом чеснока и горчицы	217	0,6	-	+	неск сут.	до нед.
ЛЮИЗИТ	Маслянистая жидкость с запахом герани	170	2,3	-	+	неск час.	неск сут.

Технический иприт - маслянистая жидкость темно-бурого цвета с запахом чеснока или горчицы. Химически чистый иприт - бесцветная жидкость, почти без запаха, температура кипения 217<sup>0</sup>С, температура плавления +14<sup>0</sup>С. Тяжелее воды, пары тяжелее воздуха, летучесть низкая. Стойкость на местности высока. В воде растворяется плохо, гидролиз идет медленно - водоем, загрязненный ипритом, может долго представлять опасность. В органических растворителях, жирах, маслах иприт растворяется хорошо. Может проникать глубоко в различные материалы (дерево, кожу, резину, бетон, асфальт) и с трудом оттуда испаряется. Для дегазации иприта используются хлорактивные вещества: хлорамин, хлорная известь, дихлорамин.

Люизит – темно-бурая жидкость с запахом герани. Температура кипения 170<sup>0</sup>С, температура плавления – 18<sup>0</sup>С. Тяжелее воды, тяжелее воздуха, летучесть низкая. Стойкость на местности высока. В воде растворяется плохо, в органических растворителях – хорошо, хорошо проникает в различные материалы. В воде гидролизует с образованием хлорвиниларсиноксида, который обладает кожно-резорбтивным и

общеядовитым действием. Дегазируется хлорактивными веществами, при этом мышьяк из трехвалентного окисляется до пятивалентного.

Все вещества, отнесенные к этой группе, могут поступать в организм ингаляционно, через неповрежденную кожу, через рот с зараженной водой и пищей, через раневую и ожоговую поверхности.

Для иприта условная смертельная токсическая концентрация ( $CL_{50}$ ) составляет 1,5 мг/л мин, для люизита - 1,2 мг/л мин. Для иприта условная смертельная токсическая доза при поступлении через кожу ( $DL_{50}$ ) составляет 70 мг/кг, для люизита - 30 мг/кг.

### **Механизм действия и патогенез интоксикации поражений ипритом**

Со времени получения иприта существовал ряд теорий, объясняющих его действие на человека.

1. Теория Маршалла, который считал, что в организме иприт расщепляется с образованием соляной кислоты, что приводит к смещению в клетках рН среды и, следовательно, к гибели клетки.
2. Теория Флори и Виланда - в организме иприт расщепляется с образованием сульфона, который и вызывает развитие токсического эффекта.
3. Теория Некрасова. Наличие в молекуле иприта атома серы ведет к тому, что в результате превращений иприта в организме из него образуются так называемые ониевые соединения, имеющие положительный или отрицательный заряд. Хотя эти соединения никто и никогда получить не смог, считалось, что именно они ведут к развитию эффекта поражения.
4. Теория Другова сводится к объяснению действия иприта развитием аллергических реакций в организме, что фиксируется через резкое увеличение образования в организме гистамина.

Ни одна из этих теорий не объясняла в полной мере механизма действия иприта.

В настоящее время наиболее приемлемой для объяснения действия иприта считается следующая теория:

1. Иприт, вступая в прямое взаимодействие с имидазольными активными группами нуклеопротеидов, алкилирует последние.

Алкилирующее действие иприта - это биохимическая реакция, в ходе которой молекула иприта вытесняет функциональную группу нуклеопротеида. Наиболее уязвимо в нуклеотиде азотистое основание гуанин. Видоизмененный в результате воздействия иприта гуанин мешает образованию нуклеотидного комплекса, который формируется из азотистых оснований, пентозы и остатка фосфорной кислоты. Тем самым нарушается процесс синтеза ДНК из нуклеотидов, нарушается полимеризация нуклеиновых кислот.

2. В результате гидролитического расщепления иприта образуются нестабильные, несущие электрический заряд ионные соединения, что может сопровождаться ионизацией живого вещества. При этом из нейтральной молекулы воды  $H_2O$  образуются активные радикалы  $H$ ,  $OH$  и другие, а также перекисные соединения, которые при воздействии на клетки и, особенно, быстро делящиеся, оказывают действие, сходное с действием ионизирующих излучений.

Такое воздействие на воду носит название ионизации воды, а действие иприта, с этим связанное, - радиомиметическим синдромом.

Иприт рассматривается как полиэнзимный яд. Он действительно способен взаимодействовать с различными ферментами, угнетая их активность. Это приводит к разнообразным расстройствам обмена веществ, нарушениям медиаторного обмена.

В целом, механизм действия иприта складывается из следующих элементов:

1. Местное алкилирующее действие на пути поступления иприта в организм - воспалительно-некротическое действие иприта.
2. Общее алкилирующее действие (радиомиметический синдром).
3. Рефлекторное действие.
4. Адреноблокирующее действие.

К патогенетическим особенностям поражающего действия ипритов можно отнести следующие:

1. Иприты не возбуждают болевые рецепторы в момент воздействия на них.
2. Иприты относятся к некротическим ядам, они вызывают цитотоксические эффекты с гибелью клетки.
3. Иприты - мутагенные яды. Хотя деление клеток и идет, но дочерние клетки приобретают измененные свойства.
4. Лучеподобное действие с угнетением размножения, деления и роста клеток.
5. Иприты нарушают обмен веществ и, особенно, белковый, что ведет к кахексии.
6. Иприты снижают иммунно-биологические свойства организма, что ведет к легкому присоединению инфекции.
7. Для ипритных поражений характерно крайне длительное заживление.

К отличиям действия и патогенеза люизитом следует отнести то, что люизит вступает, в основном, во взаимодействие с ферментами, содержащими сульфгидрильные группы. Таких ферментов в организме достаточно много. Но наиболее уязвимой является пируватоксидазная система, в которую входит липоевая кислота, имеющая тиоловые группы. Кроме этого, люизит активно воздействует на гидролазы (в т.ч. и АХЭ), оксидазы, дегидрогеназы и т.д.

Таким воздействием объясняется местное (резкое раздражающее действие на рецепторы), сосудистое (увеличение проницаемости сосудов, отек в месте воздействия) и общетоксическое действие (угнетение ЦНС, сердечно-сосудистая недостаточность и т.д.).

### **Клиника поражения ипритом.**

Течение и выраженность общерезорбтивного синдрома видно по случаю, происшедшему в Италии в годы второй мировой войны, когда судно, перевозящее иприт, было разбомблено и примерно 600 человек подверглось воздействию иприта, спасаясь по зараженной им воде. На берегу спасшихся укутывали в шерстяные одеяла, что улучшало всасывание иприта. 83 человека погибло. Часть из них погибла на 2-3 сутки при шокоподобных явлениях, сопровождающихся острой гипотонией и тяжелой психической депрессией.

В ряде случаев этому предшествовало состояние психомоторного возбуждения, тонико-клонические судороги, приступы аффективной ярости. Все эти симптомы сравнимы с действием ионизирующих излучений в дозе примерно 10 000 рад (абсолютно смертельная доза для человека без оказания медицинской помощи составляет 650 рад.).

Это первый пик смертности.

Второй пик гибели - на 8-9 сутки. При этом основным клиническим симптомом является глубочайшая лейкопения, также для этого пика характерны анорексия и геморрагическая диарея.

Третий пик смертности - через 15-30 суток после воздействия иприта.

Основная причина смертности пораженных - присоединение вторичной инфекции. При этом характерно наличие кахектических форм с вялым течением репаративных процессов.

При наступлении скрытого периода (т.е. времени между развитием местных проявлений и общерезорбтивным синдромом), главным показателем тяжести поражения следует считать клеточный состав костного мозга, отражающий глубину фазы поражения его.

В зависимости от содержания в костном мозге форменных элементов можно выделить три степени развития интоксикации:

1. Компенсированная гипоплазия костного мозга, протекающая без выраженной лейкопении.
2. Некомпенсированная гипоплазия костного мозга с содержанием лейкоцитов  $1,5-2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ .
3. Некомпенсированная аплазия костного мозга с содержанием лейкоцитов  $0,5-1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Если с течением времени количество лейкоцитов стало расти, то это является благоприятным прогностическим признаком и, как правило, наступает выздоровление.

**Поражения кожи** возникают при попадании капель этих ОВ на кожу и обмундирование, а также при воздействии паров ОВ.

Поражение кожи ипритом в зависимости от дозы всосавшегося ОВ может быть I, II и III степени (некоторая аналогия с термическими ожогами). В динамике поражение кожи ипритом проходит пять стадий: скрытый период, стадия эритемы, везикулезно - буллезная, язвенно-некротическая и заживления.

Скрытый период является характерным для ипритных поражений. В этот период иприт всасывается в кожу, но не вызывает никаких субъективных ощущений и объективных изменений. Продолжительность скрытого периода колеблется от 2-3 до 10-12 часов.

Стадия эритемы: после скрытого периода появляется эритематозное пятно бледно-розового цвета с размытыми, нечетко отграниченными краями. Обычно эритема плоская, малоотечная, не возвышается над здоровой кожей. Отмечается лишь умеренная инфильтрация с утолщением кожной складки. Иногда в центре эритемы наблюдается ишемическое побледнение. Эритема малоболезненна, как правило, отмечается только зуд, иногда очень интенсивный, в особенности, при обширной эритеме и согревании (ночью в постели).

Везикулезно - буллезная стадия: через 12-24 часа после попадания капель иприта на кожу усиливающаяся экссудация приподнимает эпидермис, и по краю эритемы образуются мелкие пузырьки, везикулы, наполненные серозной жидкостью - "ипритное ожерелье". В дальнейшем пузырьки увеличиваются, начинают сливаться друг с другом и образуются большие пузыри.

Размеры пузыря могут быть различными в зависимости от дозы ОВ и площади растекания его. Пузыри напряжены и наполнены прозрачным экссудатом характерного янтарно-желтого цвета. В окружности пузыря всегда имеется воспалительная эритема. Ипритные пузыри малоболезненны: ощущается чувство напряжения, сдавления и ноющая боль. Патоморфологически различают поверхностные пузыри, дно которых составляет неповрежденный сосочковый слой дермы, и глубокие пузыри, когда некроз захватывает дерму вплоть до подкожной жировой клетчатки.

Язвенно-некротическая стадия: при вскрытии поверхностного пузыря образуется эрозия, которая обычно протекает более благоприятно, и заживление идет путем эпителизации под струпом.

При глубокой форме образуется некротическая язва, причем в течение 5-10 дней продолжается увеличение язвы и отторжение некротических масс. Только недели через две начинается медленное заживление с вялыми

грануляциями, что объясняется нервно-трофическими нарушениями в окружности пораженных тканей.

Очень часто происходит инфицирование язвы, которое еще больше замедляет процесс заживления. Заживление язвы идет рубцеванием через 2-4 месяца. В окружности рубца всегда наблюдается бурая пигментация.

*Поражение легкой степени* (поверхностная эритематозная форма) развивается в тех случаях, когда иприт всасывается в кожу в минимальных дозах. При этом скрытый период, как правило, длительный, до 10-12 часов. После этого появляется эритема, сопровождающаяся зудом. В дальнейшем пузыри не образуются. Через 3-5 суток эритема постепенно исчезает, иногда наблюдается шелушение эпидермиса и остается пигментация, которая держится до 1-2 месяцев.

*Поражение средней степени* - поверхностная везикулезно-буллезная форма. При этом скрытый период длится 6-12 часов. После этого появляется эритема с инфильтрацией кожи, затем, примерно через сутки, образуются мелкие везикулы или поверхностные пузыри, чаще наполненные серозным экссудатом. Через несколько суток пузыри спадаются, и образуется сухой струп. Через 2-3 недели начинается эпителизация и отторжение струпа с периферии. Через 3-4 недели струп отпадает, обнажая молодой эпителий розового цвета с зоной пигментации. Если в первые дни пузырьная оболочка вскрывается, то образуется поверхностная эрозия с серозным отделяемым, которая при правильном лечении заживает также эпителизацией.

*Поражение тяжелой степени* - глубокая буллезно-язвенная форма, при которой скрытый период длится 2-6 часов, эритема более отечная, пузыри образуются быстро, на 2-3 сутки пузыри вскрываются и образуются язвы, заживающие рубцеванием через 2-4 месяца. Иногда при попадании на кожу больших доз иприта возникает особая некротическая форма поражения, при которой пузыри не образуются. В этих случаях центральная часть эритемы кажется бледной и втянутой. В дальнейшем весь пораженный участок кожи отторгается с образованием глубокой язвы. Здесь вначале происходит как бы фиксация некротических тканей ипритом.

Необходимо отметить особенности ипритных поражений на различных участках кожи. Поражение лица сопровождается отеком рыхлой подкожной клетчатки, вследствие чего лицо становится одутловатым и отечным. Пузыри на лице обычно не бывают больших размеров. Заживление идет более быстро. Кроме того, поражение лица всегда приводит к поражениям глаз.

Поражение гениталий отличается сильной болезненностью. Уже в стадии эритемы наблюдается резкий отек мошонки и пениса. Даже мелкие пузыри быстро эрозируют и образуют болезненные, долго не заживающие мокнувшие очаги поражений.

Поражения кожи нижних конечностей в местах с плохим кровоснабжением и тонкой подкожной клетчаткой (передние поверхности голеней и колен) заживают особенно плохо.

*Поражение кожи парами иприта* на зараженном участке местности возможно главным образом в летнее жаркое время, когда в атмосфере могут быть высокие концентрации паров и люди одеты в легкое обмундирование. При этом скрытый период обычно бывает длительным, до 10-12 часов. Наиболее сильно поражаются чувствительные участки кожи (подмышечные впадины, гениталии, паховые складки, подколенные ямки) и открытые участки тела (шея, руки и лицо, если не был надет противогаз). Эти симптомы носят название “Симптом Другова”.

Поражение большей частью носит эритематозный характер. Ввиду обширности эритема сопровождается мучительным зудом. Через 3-7 суток эритема исчезает и остается пигментация, которая держится длительное время. При более высоких концентрациях или длительных экспозициях могут образовываться пузыри, в особенности на чувствительных участках кожи (наиболее чувствительны гениталии).

Степень поражения ни в коем случае нельзя путать с тяжестью поражения. Для определения тяжести поражения главным образом надо учитывать площадь и локализацию поражения, а также общее состояние больного (степень тяжести общерезорбтивного синдрома). Единичные ограниченные очаги поражения III степени могут быть отнесены к легкой форме, и, наоборот, обширные поражения I и II степени с резким нарушением общего состояния нужно отнести к тяжелым.

*Поражение кожи азотистым ипритом* в принципе протекает по типу классических ипритных. Глубокая язвенная форма встречается редко, так как азотистый иприт сильнее всасывается и местное действие его менее выражено.

*Поражения люизитом* характеризуются резкой болезненностью, коротким скрытым периодом, резко выраженными явлениями отека тканей и более быстрым заживлением.

В зависимости от дозы люизита поражения также могут быть легкой, средней и тяжелой степени.

Резорбтивное действие. Все поражения кожи, в особенности множественные и обширные, протекают на фоне резорбтивного действия ОВ, что объясняется всасыванием их в кровь, а также всасыванием продуктов некроза и нервно-рефлекторными влияниями с пораженного участка.

Поражения люизитом всегда характеризуются резко выраженным болевым синдромом, что позволяет отнести люизит именно по этому признаку, т.е. по времени выхода личного состава из строя вследствие развития резко выраженного болевого синдрома, требующего применения промедола, к веществам быстрого действия, хотя по времени развития смертельного исхода, связанного с присоединением общерезорбтивного синдрома, люизит относится к веществам замедленного действия).



Таблица 5.2.

**Сравнительная характеристика поражений кожи ипритом и люизитом**

Поражение ипритом	Поражение люизитом
При попадании на кожу субъективные ощущения отсутствуют.	При попадании на коже вскоре появляется жжение и боль.
Полное всасывание через 20-30 минут.	Полное всасывание через 5-10 минут.
Скрытый период 2-12 часов.	Скрытый период 15-20 минут.
Эритема малоболезненна, малоотечна, сопровождается зудом.	Эритема ярко-красная, резко болезненна, отечна, выступает над здоровой кожей.
Образование пузырей через 12-24 часа.	Образование пузырей через 2-3 часа.
Вначале мелкие везикулы по периферии эритемы, которые сливаются.	Сразу образуются крупные пузыри.
Воспалительный процесс достигает максимума через 10-14 суток, стадия регенерации начинается через 2-4 недели.	Воспалительный процесс достигает максимума через 2-3 суток, регенерация начинается примерно через неделю.
Заживление очень медленное, через 1-4 месяца.	Заживление более быстрое, 3-4 недели.
После заживления остается пигментация.	Пигментации не наблюдается.

*Резорбтивное действие иприта.* При легких поражениях (одиночные очаговые поражения кожи) общее состояние страдает незначительно. При средних и тяжелых поражениях всегда развивается острая и подострая картина ипритной интоксикации различной тяжести с довольно сложной картиной поражения различных органов и систем организма.

Наиболее характерны следующие нарушения.

Изменение со стороны нервной системы: у пораженных отмечаются угнетенное состояние, вялость, сонливость, подавленное настроение. Они замкнуты, апатичны, предпочитают уединение, безучастны к окружающему, иногда часами лежат молчаливо.

При тяжелых поражениях может быть шокоподобное состояние. Возбуждение со спутанным сознанием и судорогами встречается редко, является признаком очень тяжелого поражения и, как правило, предвещает неблагоприятный исход в ближайшие часы.

Повышение температуры тела отмечается почти всегда как результат ипритной интоксикации, не связанной с присоединением инфекции. При легких поражениях наблюдается субфебрильная температура в течение 2-3 суток. При поражении средней тяжести температура 38-38,5<sup>0</sup>, держится до 1-2 недель, а затем литически падает. В тяжелых случаях в

первые дни температура повышается до 39-40<sup>0</sup> и постепенно снижается в течение 2-3 недель. Характер температурной реакции зависит также от присоединившейся инфекции.

Органы пищеварения, как правило, всегда страдают даже при кожно-резорбтивных и ингаляционных поражениях. Наблюдаются боли в подложечной области, повышенная саливация, тошнота, нередко рвота и понос. Эти явления в остром периоде объясняются резорбтивным действием иприта.

Патоморфологически при этом обнаруживаются явления застоя и гиперемии слизистой кишечника, точечные кровоизлияния, в тяжелых случаях - очаги поверхностного некроза. Как правило, наступает потеря аппетита и даже отвращение к пище.

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются тахикардия, гипотония, аритмия, в тяжелых случаях - нитевидный пульс, коллапс, цианоз.

Характерны изменения состава крови. В первые дни наблюдается лейкоцитоз со сдвигом формулы влево и некоторое сгущение крови. Затем в тяжелых случаях развиваются лимфопения и лейкопения с дегенеративными изменениями (токсическая зернистость), а также может быть ипритная анемия. Лейкопения и анемия являются следствием дегенеративных изменений кроветворных органов, вызванных нарушениями нуклеопротеидного обмена.

Иприт вызывает нарушения обмена веществ, и, прежде всего, белкового обмена в сторону повышения распада тканевых белков с увеличением в моче общего азота, аммиака, креатинина и фосфора. Нарушаются также углеводный и жировой обмены. Нарушения обмена веществ и потеря аппетита приводят к прогрессирующему исхуданию пораженного, к потере веса на 10-20%. В тяжелых случаях развивается ипритная кахексия.

При тяжелых поражениях описаны случаи нефропатий и нефрозо - нефритов, при длительно незаживающих язвах развивается амилоидоз паренхиматозных органов.

Всегда следует иметь в виду снижение иммунных свойств вследствие лейкопении и истощения организма и опасность инфекционных осложнений, в особенности опасность пневмоний.

При тяжелых случаях острой ипритной интоксикации может наступить смертельный исход в первые 2-3 суток при явлениях угнетения центральной нервной системы и коллапса.

Резорбтивное действие азотистого иприта, как уже указывалось ранее, выражено всегда сильнее, чем иприта, протекает в более тяжелой степени.

*Резорбтивное действие люизита* также развивается более бурно и характеризуется резкими нарушениями со стороны центральной нервной, сердечно-сосудистой систем (сосудистый яд) и легких..

В тяжелых случаях вначале отмечается возбуждение, слюнотечение, тахикардия, одышка, тошнота, рвота. Затем вскоре наступают

угнетение центральной нервной системы, вялость, апатичность и адинамия, коллапс, нередко кровавый понос. Часто развивается отек легких с кровоизлияниями, резкое сгущение крови. Смерть наступает в первые сутки при явлениях острой сердечно-сосудистой недостаточности, кровоизлияний и угнетения центральной нервной системы. В более легких случаях изменения носят такой же характер, но выражены умеренно: возбуждение или угнетение, слабость, головная боль, головокружение, тошнота, иногда рвота, тахикардия, гипотония, умеренное сгущение крови, иногда альбуминурия. Все эти симптомы держатся 2-5 суток, а затем общее состояние становится удовлетворительным.

**Поражение глаз.** Слизистая глаз наиболее чувствительна к этим ОВ. Во время первой мировой войны поражения глаз наблюдались у 80% пораженных ипритом. Наиболее часто поражения глаз могут быть от воздействия паров, но не исключена возможность и попадания капель ОВ на веки и глаза. Поражения глаз могут быть легкой, средней и тяжелой степени.

*Поражение глаз ипритом*, как и кожи, характеризуются отсутствием раздражения в момент контакта с парами иприта, наличием скрытого периода и медленным развитием клиники. Поражение глаз легкой степени вызывается действием низких концентраций (примерно 0,001 мг/л) или при коротких экспозициях. Скрытый период длится 6-12 часов. После этого развивается катаральный конъюнктивит: резь и небольшое жжение в глазах, слезотечение, светобоязнь, гиперемия конъюнктив. Через 2-3 дня эти явления стихают, и через 7-10 дней наступает выздоровление.

Поражение глаз средней степени тяжести характеризуется более коротким скрытым периодом (до 2-6 часов), после которого развивается катарально-гнойный конъюнктивит. Жжение и резь в глазах достигают большой интенсивности и сопровождаются блефароспазмом. При осмотре в первые часы обнаруживаются гиперемия и отечность конъюнктив, отечность век. Нередко наблюдается катаральное воспаление роговицы: она теряет обычную гладкость и прозрачность, представляется диффузно-помутневшей. Почти всегда страдает железистый аппарат, мейбомиевы и цейссовы железы, секрет которых склеивает закрытые веки. Все это создает благоприятные условия для инфекции, и на 2-е сутки появляется гнойное отделяемое. Заболевание достигает максимума на 3-5 день, длится 2-4 недели, а затем проходит обычно без всяких последствий.

Тяжелые поражения глаз (при попадании капель или при высоких концентрациях паров и тумана иприта) характеризуются коротким скрытым периодом и развитием кератоконъюнктивита. Появляются сильные боли, светобоязнь и слезотечение, сильный отек конъюнктив и век. Затем развивается язвенный кератит: роговица почти сплошь мутнеет и теряет блеск, а на следующий день появляется язва на роговой оболочке. Язвы могут образовываться и на конъюнктиве, и на веке. Заболевание длится 2-3 месяца и обычно заканчивается образованием рубца, то есть

бельма. В особо тяжелых случаях могут быть явления ирита и иридоциклита, панофтальмита и даже прободения роговицы.

*Поражения глаз люизитом* имеют свои характерные особенности: сильное болевое раздражение глаз, отсутствие скрытого периода и сильно выраженный отек конъюнктив и век.

При поражениях легкой степени сразу возникают жжение и резь в глазах, слезотечение и гиперемия конъюнктив. Эти явления держатся 1-2 суток и редко 5-7.

При более высоких концентрациях развивается кератоконъюнктивит. В этом случае наблюдаются очень сильные боли, резкая гиперемия и отек конъюнктив и век. Уже через 10-20 минут наступает помутнение роговицы. Но кератит чаще имеет доброкачественный характер, через 8-10 дней роговая оболочка может приобрести нормальный вид и явления конъюнктивита проходят. В случаях присоединившейся инфекции заболевание затягивается на 3-4 недели.

Попадание капли люизита в глаз при запоздалом оказании первой помощи приводит к гибели глаза от некроза роговицы и истечения стекловидной жидкости.

**Ингаляционные поражения** развиваются при вдыхании паров и аэрозолей ОВ. В зависимости от концентрации и экспозиции их принято делить также на поражения легкой, средней и тяжелой степени.

Поражения органов дыхания носят нисходящий воспалительно-некротический характер, сопровождаются резорбтивным действием и одновременным поражением глаз.

*Ипритные поражения органов дыхания* имеют те же характерные черты: отсутствие раздражающего действия во время нахождения в отравленной атмосфере и наличие скрытого периода.

При поражении легкой степени скрытый период длится до 10-12 часов. После этого появляются резь в глазах, сухость и саднение в носу, носоглотке и гортани, небольшой насморк, как правило, охриплость голоса, иногда афония, сухой кашель. Местные явления нарастают в течение 1-2 суток, и развивается катаральное воспаление слизистых верхних дыхательных путей: слизисто-гнойное отделяемое из носа, болезненность при глотании, кашель со скудной серозной мокротой. Нередко наблюдаются субфебрильная температура, головная боль, слабость. Выздоровление наступает через 7-14 дней.

Поражение средней тяжести характеризуется развитием ипритного трахеобронхита. Скрытый период длится 5-6 часов. Заболевание начинается с таких же симптомов, что и при легкой степени, но они выражены сильнее. К ним присоединяются боли за грудиной, резкая слабость, угнетенное состояние. Температура тела повышается до 38-39<sup>0</sup>. Слизистая носа и горла гиперемированы и отечны.

На вторые сутки появляется резкий кашель с серозно-гнойной мокротой. При аускультации обнаруживаются сухие, а иногда и

влажные хрипы в легких. Из носа - гнойное отделяемое, часто гнойные корки. Аппетит отсутствует или резко снижен. Бронхит принимает затяжной характер и длится 2-3 недели, полное выздоровление наступает обычно к концу месяца.

Тяжелые ингаляционные поражения ипритом, по-видимому, будут более редкими (в жаркое время или при отсутствии средств защиты). При этом развивается ипритная бронхопневмония и некротическое воспаление слизистых. Примерно со второго дня на слизистых носа, трахеи и бронхов развивается псевдомембранозный процесс, соответствующий буллезной стадии на коже, серозно-грязного цвета дифтеритические пленки, состоящие из некротизированного эпителия, пропитанного фибрином и лейкоцитами. В дальнейшем пленки отторгаются и выявляются в мокроте, оставляя на своем месте эрозии, а если некроз захватывает подслизистую, то обнажаются медленно заживающие язвы.

При тяжелых поражениях скрытый период короткий, 1-2 часа. Появляются насморк, сухость и першение в горле, боли при глотании и за грудиной, мучительный кашель, охриплость голоса или афония. Особенно обращают на себя внимание резкое угнетение больного, апатия, сонливость, тахикардия, одышка, иногда тошнота и рвота, общее тяжелое состояние. Температура тела повышается до 39-40<sup>0</sup>. Пульс учащен до 100-120 ударов в минуту.

Примерно со второго дня появляется серозно-гнойная мокрота. Перкуторно обнаруживаются очаги притупления или тимпанический оттенок. При аускультации - обильные сухие и мелкопузырчатые или крепитирующие хрипы. Состояние пораженного становится еще более тяжелым, усиливаются одышка и цианоз. Диурез уменьшен, в моче - белок и цилиндры. Со стороны крови - лейкоцитоз до 15-20\*10<sup>9</sup> г/л со сдвигом формулы влево. Аппетит отсутствует, нередко боли в подложечной области, тошнота и рвота. При кашле отделяется тягучая гнойная мокрота, иногда с кровью и отслоившимися некротическими пленками. На 3-4 сутки может быть смертельный исход при явлениях резких нарушений дыхания, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы (иногда от асфиксии некротическими пленками).

При благоприятном течении через 4-5 суток состояние больного начинает улучшаться, появляется аппетит. Но температура держится до 10 дней, а затем литически падает. Выздоровление очень медленное, через 2-4 месяца. Могут быть тяжелые осложнения, вторичная инфекционная пневмония, отек легких, гангрена или абсцесс легких, которые могут стать причиной смерти в более поздние сроки. После тяжелых ингаляционных поражений ипритом, как правило, в легких остаются необратимые изменения, ведущие к инвалидности той или иной группы. Эти отдаленные последствия могут иметь характер хронического бронхита и эмфиземы с явлениями сердечно-сосудистой недостаточности. В

последующем явления могут прогрессировать и привести к бронхоэктатической болезни и пневмосклерозу.

Диагностику ингаляционных поражений нужно основывать на клинике поражения органов дыхания, а также учитывать характерную триаду симптомов: одновременное поражение органов дыхания, обязательно глаз и часто кожи.

Ингаляционные поражения азотистым ипритом протекают по типу ипритных, но несколько короче скрытый период и сильнее выражено резорбтивное действие.

*Ингаляционные поражения люизитом.* В случае легких поражений в момент нахождения в отравленной атмосфере появляется чувство интенсивного жжения и боли в носу, носоглотке. Затем отмечаются боли за грудиной, слезотечение, слюнотечение, чихание, кашель, истечение из носа, нередко головная боль, тошнота, рвота. Слизистые носа и зева гиперемированы и отечны. Явления раздражения слизистых стихают в течение ближайших часов, но ринит, ларингофарингит и трахеит остаются несколько дней. В более тяжелых случаях раздражение слизистых бывает очень сильным. Явления интоксикации быстро нарастают. Первоначальное возбуждение сменяется угнетением. Пульс замедлен, дыхание затруднено. Уже в первые часы на слизистых обнаруживаются очаги некроза и кровоизлияния. Если поражение ограничивается трахеобронхитом, может наступить выздоровление.

В очень тяжелых случаях развивается серозно-геморрагическая пневмония с отеком легких. Общее состояние очень тяжелое. Наблюдается резкое сгущение крови, прогрессирующее падение артериального давления и ослабление сердечной деятельности, цианоз, кашель с выделением серозно-гнойной мокроты с примесью крови. Смерть может наступить в первые сутки при явлениях адинамии, коллапса и асфиксии.

**Пероральное поражение.** Надо полагать, что пероральные поражения, возникающие от употребления зараженной воды или продуктов питания, будут немногочисленны и, прежде всего, из-за совершенно непереносимого вкуса, приобретаемого зараженными ипритом и другими ОВ этой группы воды и продовольствия.

*При пероральных поражениях ипритом* скрытый период сравнительно короткий. Уже через 30-60 минут (реже через 2-3 часа) появляются боли в области желудка, слюнотечение, тошнота и рвота, затем боли по всему животу. Несколько позже отмечается гиперемия губ, десен и слизистых полости рта.

Одновременно проявляется резорбтивное действие: резкая слабость, апатия, тахикардия, гипотония, одышка, в тяжелых случаях - коматозное состояние. Появляется жидкий стул, иногда дегтеобразный. Со стороны пищевода и желудка вначале отмечаются явления геморрагического эзофагита и гастрита, в дальнейшем могут образоваться язвы желудка.

При пероральных поражениях прогноз всегда серьезный. Смерть может наступить в первые дни об общей интоксикации или на 7-10 дни при явлениях резкого истощения.

При легких поражениях развивается катарально-геморрагический эзофагогастрит с умеренными симптомами резорбтивного действия.

При пероральном поражении люизитом клиника развивается очень бурно. Через несколько минут появляются сильные боли и неукротимая рвота, иногда с примесью крови, понос. Смерть наступает через 10-20 часов или раньше при явлениях коллапса и отека легких.

В случае более легких поражений заболевание протекает в форме острого геморрагического воспаления слизистых желудка и кишечника с кровоизлияниями и язвенными очагами. Смерть наступает через 10-25 суток при крайнем истощении. При выживании пораженных отмечаются рубцовые изменения слизистых и явления атрофического гастрита.

Диагностика пероральных поражений основывается на характерной клинике, а главное, - на данных химического анализа рвотных масс или промывных вод, который надо проводить во всех подозрительных случаях.

**Микстные поражения.** При микстных (смешанных) поражениях имеют место одновременно ранение и поражение каким-либо ОВ. Микстные поражения делятся на два вида: а) ранение и поражение ОВ, но рана не заражена ОВ; б) ранение с попаданием капель ОВ в рану.

В данном разделе рассматриваются микстные раны, зараженные капельно-жидкими ОВ кожно-нарывного действия, которые часто называют хирургическими микстами, так как раны требуют хирургического лечения.

Попадание ОВ кожно-нарывного действия в рану представляет большую опасность, так как при этом происходит довольно быстрое всасывание ОВ и общая интоксикация, и, кроме того, развивается некротическое воспаление тканей в ране, и рана приобретает характер долго не заживающей некротической язвы. На фронте такие микстные раны могут встречаться довольно часто.

*Признаки и клиника ипритной микстной раны.* Для ипритных микстных ран характерно то, что попадание ОВ в рану не вызывает субъективных ощущений, и поражение развивается не сразу, а спустя 2-3 часа после скрытого периода.

Признаками заражения раны в скрытом периоде являются наличие капель ОВ в ране (однако эти капли смешиваются с кровью и через несколько минут их уже не видно) и запах чеснока или горчицы из раны в течение 1-2 часов. Для подтверждения диагноза в сомнительных случаях надо сделать химический анализ. После скрытого периода первыми признаками микстного поражения являются отечность в ране, покраснение и

отек в окружности раны. Ткани в ране приобретают цвет “вареного мяса” вследствие начавшегося колликвационного некроза тканей. Одновременно или даже раньше проявляются симптомы резорбтивного действия.

Примерно к концу первых суток на коже появляются ипритные пузыри. На 2-3 сутки наблюдается некроз тканей, рана покрывается некротической коричневой пленкой со сгустками крови, а по краям раны наблюдается обескровленная зона желтого цвета. Некроз медленно нарастает, достигая максимума через 7-10 дней. Глубина некроза может достигать 1-3 см. Отторжение некротических масс идет медленно, через 1-2 месяца. Особенно опасны проникающие микстные раны (груди, живота, черепа). Раны, зараженные азотистым ипритом, протекают по типу ипритных микстных ран.

*Признаки и клиника раны, зараженной люизитом.* При попадании люизита в рану почти сразу появляются жжение и жгучая боль в ране. Скрытый период отсутствует или очень короткий, рана издает запах герани; через 10-15 минут поверхность раны приобретает грязно-серый цвет вследствие коагуляции тканей (прижигающее действие), который в дальнейшем меняется на желто-бурый.

Вскоре развивается нарастающая отечность в ране и окружности, наблюдается повышенная кровоточивость и вторичные кровотечения (люизит - сосудистый яд). Некроз достигает максимума через 2-3 суток. Отмечается более бурное развитие резорбтивного действия (возбуждение, тахикардия, падение артериального давления, одышка, цианоз, коллапс, отек легких, кровоизлияния). Заживление идет быстрее.

Выше была изложена клиника поражения ипритом и люизитом отдельных органов и систем. Но в боевых условиях более частыми будут одновременные поражения кожи, органов дыхания и глаз. При этом могут быть различные комбинации поражений в зависимости от способа применения ОВ, использования средств защиты и т.д.

Таблица 5.3.

**Схема формулировки диагноза поражений ТХВ цитотоксического действия (на примере иприта)**

Степень тяжести	Путь поступления	Длительность скрытого периода	Д и а г н о з
ЛЕГКАЯ	Кожа	12 ч	Ипритный ограниченный эритематозный дерматит
	Глаза	6-12 ч	Острый ипритный конъюнктивит
	Органы дыхания	12 ч	Острый ипритный катаральный ринофаринголарингит Острый ипритный эзофагогастрит



	ЖКТ	до 20-40 мин	
СРЕДНЯЯ	Кожа	12 ч	Ипритный распространенный эритематозный дерматит
		6-12 ч	Ипритный ограниченный буллезный дерматит
	Глаза	3-6 ч	Острый ипритный катаральный кератоконъюнктивит
	Органы дыхания	6-12 ч	Острый ипритный ринофаринголаринготрахеит Острый ипритный гастроэнтерит
	ЖКТ	до 20-40 мин	
ТЯЖЕЛАЯ	Кожа	12 ч	Ипритный эритематозный дерматит
		6-12 ч	Ипритный распространенный буллезный дерматит
		до 6 ч	Ипритный ограниченный некротический дерматит
	Глаза	до 3 ч	Острый ипритный язвенный кератоконъюнктивит
	Органы дыхания	до 6 ч	Острая ипритная бронхопневмония Острый ипритный язвенный гастроэнтероколит
	ЖКТ	нет	

Примечание:

1. Ограниченное поражение кожи - до 2% поверхности.
2. Распространенное поражение кожи - до 50%.
3. При поражении кожи указывается локализация.
4. При комбинированной аппликации указывается ведущее поражение.
5. Скрытым периодом называется время, прошедшее от момента попадания иприта на биологическую ткань до развития клинических симптомов.

Все лица, побывавшие в очаге, должны в течение некоторого времени находиться под наблюдением медицинского персонала в подразделениях. Лиц с первыми симптомами, подозрительными на поражение ТХВ, необходимо активно выявлять и после оказания первой и доврачебной медицинской помощи направлять на этапы медицинской эвакуации. Такими первыми симптомами поражения после скрытого периода могут быть: жжение в глазах, светобоязнь, слезотечение, мигание, чувство песка в глазах, гиперемия и отек слизистой оболочки век, легкая эритема и отек кожи век, сухость и саднение в носоглотке и гортани, сухой кашель, эритема открытых

участков кожи или эритема кожи внутренних поверхностей бедер и мошонки.

Следует обратить внимание на отсутствие в настоящее время сколько-нибудь эффективных антидотов иприта. Но антидотная терапия при поражении люизитом может считаться разработанной. Это обусловлено уже указанными особенностями механизма токсического действия люизита, способностью его взаимодействовать с сульфгидрильными группами ферментов. В нашей стране разработан препарат унитиол, имеющий в своем составе две сульфгидрильные группы. Он образует с люизитом прочное соединение. Препарат взаимодействует не только со свободным люизитом, но и способен вытеснять его из соединений с ферментами, что приводит к восстановлению их активности. Комплекс “люизит - унитиол”, называемый тиоарсенитом, малотоксичен, хорошо растворим в воде и легко выводится из организма с мочой.

Унитиол выпускается промышленностью в ампулах по 5 мл 5% раствора.

При отравлении его вводят подкожно или внутримышечно по следующей схеме: из расчета 1 мл на 10 кг массы тела в первые сутки - 3-4 раза с интервалом в 6-8 часов; во вторые сутки - 2-3 раза с интервалом в 8-12 часов, в последующие 3-7 суток - 1-2 раза в сутки (в зависимости от состояния пораженного). Предлагаются и другие схемы введения унитиола, но для всех них характерно то, что в первые дни вводится сразу большое количество препарата до насыщения, а затем доза снижается и поддерживается в течение недели.

Применяется унитиол и для лечения местных поражений глаз и кожи. Используется 30% унитиоловая мазь.

Первая помощь заключается в надевании противогаза. В случае попадания аэрозоля на кожу лица противогаз надевается после обработки глаз водой из фляги и кожи лица жидкостью ИПП. Потом проводится обработка других открытых участков кожи (кистей рук) и прилегающего к ним обмундирования (обшлага кителя, манжеты рукавов) жидкостью ИПП. Пораженного следует вывести из очага, за пределами очага повторить частичную санитарную обработку.

Возможности фельдшера при оказании доврачебной помощи возрастают незначительно. Он может провести частичную санитарную обработку жидкостью ИПП, промыть пораженному глаза, дать прополоскать полость рта и носоглотки 2% раствором гидрокарбоната натрия, ввести по показаниям аналептики (кофеин, кордиамин).

При оказании первой врачебной помощи частичная санитарная обработка жидкостью ИПП может быть дополнена заменой обмундирования и белья. Такое мероприятие позволяет надеяться на прекращение всасывания ОВ, сорбированного одеждой, и делает пораженного безопасным для окружающих. Основное внимание при оказании помощи обращают на

пораженных с шокоподобным синдромом. Используют сердечно-сосудистые средства, проводят инфузионную терапию, вводят аналептики. Пораженным люизитом начинают терапию унитиолом (делают его первую инъекцию). Требуют к себе внимания и поражения глаз. Промывают глаза 0,5% раствором хлорамина или 2% раствором гидрокарбоната натрия, закладывают на веки глазные мази. В связи с развитием светобоязни надевают пораженному темные очки или хотя бы защитный козырек. При поражениях кожи накладывают влажно-всасывающие или мазевые повязки. Вводятся антибиотики.

При оказании квалифицированной медицинской помощи вновь приходится думать о возможной опасности для окружающих. Не случайно среди мероприятий квалифицированной медицинской помощи на первом месте стоит полная санитарная обработка. Правда, полная санитарная обработка может быть проведена пораженным легкой и средней степени, тяжелопораженным придется ограничиться частичной санитарной обработкой с заменой обмундирования и белья. В случае нужды помощи пораженных в оказании помощи в операционно-перевязочном отделении предполагается предварительно менять им зараженные повязки в развернутой для этих целей палатке, где работающий в средствах индивидуальной защиты средний медицинский персонал будет этим заниматься. Продолжается терапия унитиолом в случае поражения люизитом. Продолжается проведение противошоковых мероприятий (сердечно-сосудистые средства, инфузионная терапия, аналептики). Проводится закладывание за веки глазных мазей, вводятся антибиотики, витамины. При токсических ларингитах проводятся масляно-щелочные ингаляции. При поражениях кожи накладываются влажно-всасывающие повязки, в случае необходимости проводится туалет пораженной поверхности кожи, опорожняются пузыри.

Основное большинство пораженных потребуют длительного лечения в лечебных учреждениях госпитальной базы. В зависимости от ведущего поражения их сортируют и отправляют в соответствии с эвакуационным предназначением.

### **Бромистый метил (CH<sub>3</sub>Br)**

Газ с запахом эфира, при 4<sup>0</sup>С сгущается в жидкость. Тяжелее воздуха. Бромистый метил применяется в химической промышленности как реагент для метилирования, хладоагент в холодильных машинах, в огнетушителях в смеси с четыреххлористым углеродом.

*Клиника.* При действии бромистого метила в форме жидкости или пара развиваются поражения кожных покровов, вещество обладает чрезвычайно высокой летучестью, поэтому даже при попадании капли яда на кожу редко развивается ее изъязвление. Эриматозная форма поражения кожи часто завершается образованием стойких телеангиоэктазий. Обычно заживление

наступает через 1-2 недели с шелушением и пигментацией. Описаны случаи ожога кожи лица бромистым метилом при проникновении его через фильтрующую коробку противогаза.

При высоких концентрациях возможно сильное раздражение слизистых дыхательных путей. При длительной экспозиции нередко развивается токсический отек легких.

Важным фактором развития интоксикации является общерезорбтивное действие, которое в основном складывается из слабого наркотического, умеренного гепато- и нефротоксического и сильного нейротоксического компонентов.

При вдыхании высоких концентраций первые симптомы интоксикации появляются быстрее и выражаются в вялости, головокружении, общей слабости, сонливости, преходящем двойном видении, головной боли, тошноте, рвоте, расстройстве равновесия. Затем довольно быстро развиваются подергивания отдельных группы мышц, судороги, тризм жевательной мускулатуры, потеря сознания, наступает кома. В этом периоде рефлексы угнетены, в том числе и зрачковый, появляются патологические рефлексы (Бабинского и др.), зрачки расширены, дыхание глубокое, часто на губах пена. Бессознательное состояние может сохраняться от нескольких часов до нескольких суток. Нередко на этом фоне развиваются анурия, повышение артериального давления, токсический отек легких. Токсический отек легких, как правило, развивается в период от 12 часов до 2-3 суток от момента воздействия яда. При выходе из этого тяжелого состояния остаются нистагм, расстройство речи, слуха, чувствительности. Если смерть в этот период не наступила, летальный исход возможен в более поздние сроки от уремии. В более легких случаях отравление характеризуется как токсическая энцефалопатия с преимущественным поражением экстрапирамидной системы. Симптомы отравления: боли в ногах, онемение конечностей, расстройство координации движения и речи. Наблюдаются также приступы психомоторного возбуждения, галлюцинации, умственная скованность. Типичны расстройства зрения, поражения почек с уремическими явлениями. В качестве осложнений - стойкие парезы.

В легкой степени интоксикации обычны головная боль, головокружение, рвота, тремор, сонливость, апатия. Описаны случаи, при которых нейротоксические эффекты развились спустя 6 месяцев после воздействия вещества.

Выздоровление после острого отравления медленное, с частыми рецидивами. В течение многих лет наблюдается шаткая походка, повышенная рефлекторная возбудимость, парезы периферических нервов. Гиперкинезы иногда остаются и через 9 лет после отравления. Характерны психические нарушения: утомляемость, нарушения памяти др.; расстройства зрения; хронические пневмонии.

### Этиленоксид ( $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ )

Бесцветная жидкость с неприятно сладковатым запахом. Температура кипения  $10,7^{\circ}\text{C}$ ; пары тяжелее воздуха. С воздухом образует взрывчатую смесь.

Смертельной для человека является ингаляция в течение нескольких часов этиленоксида в концентрации  $0,1 \text{ г/м}^3$ . Изменение световой чувствительности глаз регистрируется при концентрации  $0,001 \text{ г/м}^3$ , а раздражение конъюнктивы ощущается при концентрации  $1,1 \text{ г/м}^3$  оксида этилена (ОЭ). При попадании в глаз жидкой окиси этилена развивается ожог роговицы, геморрагический конъюнктивит. Поражение кожи наблюдается при действии яда в жидком, газообразном состоянии и в виде растворов. Вещество легко проникает через одежду, обувь, защитные перчатки, поэтому часто развиваются поражения не только открытых, но и защищенных участков кожи (возможно поражение стоп, кожи, половых органов).

*Клиника.* Симптомы отравления появляются спустя 1-5 часов после контакта с веществом. В легких случаях проявления дерматита (эритематозная форма) исчезают в течение 1-6 часов. Буллезный дерматит развивается уже при минутном контакте кожи с жидкой окисью этилена. Более продолжительный контакт кожи с веществом приводит к тяжелому длительному и незаживающему язвенно-некротическому поражению

При ингаляционном воздействии - резкое раздражение верхних дыхательных путей, ринит, симптомы поражения легких (диспноэ, цианоз).

Развитие симптомов общей интоксикации характеризуется наркотическим действием яда на фоне специфической токсической активности. После вдыхания паров вещества в течение одной минуты возникают легкое сердцебиение, подергивание мышц, покраснение лица, головные боли, нистагм, понижение слуха. Основные жалобы - на внезапную сильную пульсирующую головную боль, головокружение, неуверенность при ходьбе, затруднение речи, расстройство сна, боли в ногах, вялость, скованность. Объективно: вялая реакция зрачков на свет, бедная мимика, монотонная речь, снижение или выпадение коленных, ахилловых рефлексов, акроцианоз, потливость, повышенная мышечная возбудимость. Интоксикация сопровождается поражением почек, печени.

### Йодистый метил (йодметан $\text{CH}_3\text{I}$ )

Применяется в промышленности для метилирования; в химических лабораториях. Хорошее средство для тушения пожаров, особенно горячей нефти. Получается перегонкой метилового спирта с красным фосфором и йодом. Физико-химические свойства: жидкость, молекулярный вес 141,93; температура кипения  $42,4^{\circ}\text{C}$ . На воздухе заметно коричневое облачко выделяющегося йода.

*Клиника.* В легких случаях развиваются оглушение, неясность видения, которые проходят на свежем воздухе. Симптомы отравления: тошнота, рвота, понос, скудное мочеотделение, головокружение, неясная речь, расстройство зрения, атаксия, дрожь, раздражительность, коматозное состояние. Через неделю наступает выздоровление, но через 6 дней после второго приступа, который обычно совпадает с днем возвращения на работу возможна внезапная смерть, причина которой выявляется на вскрытии - бронхопневмония.

В других случаях заболевание начинается медленнее. Сначала сопровождается явлениями легкого оглушения, неясного зрения, затем присоединяются расстройство равновесия, головокружение, слабость, двойное видение, порой временная слепота. В первые дни заболевания развивается сильное исхудание. Начиная с 11 дня характерны сильное возбуждение, бред. Излечение очень медленное. Даже спустя 2 года нередко отмечаются остаточные явления - тупость, безразличие к окружающему. В моче даже на 12 день обнаруживается йод.

### **Диметилсульфат (диметиловый эфир серной кислоты)**



Применяется как метилирующий агент при изготовлении красителей, диметиланилина, метиловых эфиров, душистых веществ и др. Получается действием на метиловый спирт серного ангидрида или хлорсульфоновой кислоты.

*Физико-химические свойства:* жидкость, молекулярный вес 126,13, температура кипения 188<sup>0</sup>С, летучесть 3,3 мг/л при 20<sup>0</sup>С. Хорошо растворим в эфире и хлороформе. При 50<sup>0</sup>С образует в воздухе туман. Водой разлагается на холоде (быстрее при нагревании) с образованием метилсерной кислоты и метилового спирта или Н<sub>2</sub>О<sub>4</sub> и диметилового эфира. Быстро гидролизуется даже разбавленными щелочами.

*Клиника.* Пары действуют раздражающе и даже прижигающе на дыхательные пути. Отмечается общерезорбтивное действие, особенно на ЦНС, которое выявляется лишь при высоких концентрациях и после скрытого периода. Скрытый период при легких отравлениях длится до 12-15 часов, при отравлениях средней тяжести - до 5 часов, при тяжелой - до 2-3 часов. Вызывает острый конъюнктивит с образованием небольших струпьев, светобоязнь, опухание век. Через 6-7 часов после пребывания в атмосфере диметилсульфата на веках появляются точечные высыпания; явления достигают максимума через сутки; в более тяжелых случаях поражается также роговица (паренхиматозный кератит). Наблюдается сильное раздражение слизистых оболочек дыхательных путей, которые краснеют и опухают; вследствие опухания голосовых связок - охриплость и даже потеря голоса, кашель, отделение мокроты. В более тяжелых случаях появляются признаки отравления легких (обычно двухстороннего) и обще-резорбтивного действия: одышка,

беспокойство, затем сонливость, слабый пульс, падение артериального давления, спутанность сознания, повышение температуры до  $39^{\circ}\text{C}$ , кома, параличи и смерть через 3-4 дня. Иногда отмечается желтуха; в моче белок, зернистые цилиндры.

При легких поражениях болезненные явления проходят в течение 2-5 дней. После выздоровления иногда довольно долго сохраняются понижение остроты зрения и утрата способности к цветному видению, хроническое воспаление бронхов и гортани, хриплый голос. Прогноз неблагоприятен, если при остром отравлении уже несколько часов развиваются признаки воспаления легких и лихорадка. Жидкий диметилсульфат, попадая на кожу, вызывает ее некроз. Образующиеся изъязвления заживают очень медленно.

### **Хлористый метил (хлорметан) $\text{CH}_3\text{Cl}$**

Применяется как метилирующий агент в химической промышленности, как хладагент (холодильное дело, домашние холодильники), как инсектицид и растворитель инсектофунгицидов, как растворитель жиров, масел, смол (в нефтеперерабатывающей промышленности), в огнетушителях в смеси с  $\text{CCl}_4$ . Получается как первый продукт хлорирования метана, при нагревании метилового спирта с хлористым водородом и хлористоводородным триметиламином.

*Физико-химические свойства:* газ. Молекулярный вес 50,49, температура кипения  $-24^{\circ}\text{C}$ . При нагревании и на открытом пламени образует фосген. Запах и раздражающие действия слабы, сильно действует на нервную систему, вызывает как острые, так и хронические отравления. Обычно отравление возникает после скрытого периода или развивается в две стадии.

*Клиника.* Вдыхание паров хлористого метила вызывает головную боль, усталость, икоту, тошноту, рвоту, головокружение, неверность походки.

Также наблюдается резкое учащение пульса, повышение температуры, своеобразный симптом ощущения "удлинения языка". Иногда отмечаются расстройства речи и глотания, очень часто - зрения. В общем, наблюдается картина поражения стволовой части мозга и мозжечка. В ряде случаев отмечается желтуха. В моче - белок, иногда прекращение мочеотделения, боли в поясничной области. Иногда картина отравления атипична: например, наблюдается только тошнота, рвота, понос. Описывается порфиурия как следствие разрушения гемоглобина. В крови может быть анемия, небольшой лейкоцитоз. Артериальное давление снижено, в тяжелых случаях - коматозное состояние, смерть в судорогах. После первоначального периода отравления возможны изменения психики: вялость, заторможенность, гипомимия, неразборчивая речь, страхи, подозрительность, оглушенность, бред. Описаны хронические депрессивные состояния, токсические энцефалиты.

### **Принципы оказания медицинской помощи .**

Необходимо отметить, что антитоды при поражении алкилирующими соединениями отсутствуют. Это объясняется особенностями механизма их токсического действия на организм человека. Как уже отмечалось ранее, при взаимодействии алкилирующих соединений с нуклеофильными группами биомолекул (аминогруппами, меркаптогруппами и др.) образуются прочные ковалентные связи (C-N, C-S), реактивация которых с помощью антитодов практически невозможна.

Кроме того, подобных связей в клетках организма огромное количество (в молекулах белков, нуклеиновых кислот и других биосубстратах). Поэтому получить антитод, который бы избирательно реактивировал функциональные группы, алкилированные рассматриваемыми соединениями, без воздействия на аналогичные связи в белках и нуклеиновых кислотах, практически невозможно.

**Медицинская помощь при интоксикации.** Несмотря на замедленное проявление клиники, первую помощь необходимо оказывать немедленно после поражения. Она предусматривает следующие мероприятия:

- частичную санитарную обработку открытых участков кожи и обильное промывание глаз водой (в течение первых 5 мин);
- надевание противогаза;
- в случае ранения кожу в окружности раны обработать на рану наложить стерильную салфетку и марлевую повязку;
- в случае попадания АОВ в желудок с пищей и водой рекомендуется обильное промывание его.

Необходимо эвакуировать людей из очага поражения и быстро сменить одежду.

**Доврачебная помощь** — лечение в зависимости от симптомов поражения: промывание глаз 2 % раствором гидрокарбоната натрия, промывание желудка, прием внутрь таблеток от кашля, при тяжелых поражениях — подкожное введение кордиамина, при пероральных поражениях — промывание желудка и пероральный прием активированного угля.

**Первая врачебная помощь** оказывается после частичной санитарной обработки. При поражении глаз и наличии боли в них применяют 1 % раствор дикаина, за веки закладывают глазную мазь с антибиотиками, пораженному необходимо затемнить глаза.

**При ингаляционных поражениях** — промывание носоглотки раствором гидрокарбоната натрия и прием внутрь таблетки от кашля. По показаниям вводят кордиамин, антибиотики. В тяжелых случаях при симптомах развития отека легких применяют кислород, коргликон.

**При поражениях кожи** в стадии эритемы рекомендуется обработка пораженных участков этиловым спиртом. При наличии зуда кожу



обрабатывают раствором димедрола. В стадии пузырей накладывают марлевую повязку с 1 % раствором хлорамина (дегазация и антисептическая обработка). Пузыри лучше не вскрывать, а их содержимое извлекать с помощью шприца. При наличии эрозий и язв провести их обработку с последующим наложением марлевой повязки с антибиотиками. Не рекомендуются повязки по типу компрессов.

**Пероральные поражения** после обильного промывания желудка и последующего введения 10—15 г активированного угля лечат при наличии соответствующих признаков. Для снижения резорбтивных поражений внутривенно вводят 10—15 мл 30% раствора тиосульфата натрия, подкожно -витамины С и группы В, внутривенно — раствор глюкозы.

**Квалифицированная медицинская помощь** включает в себя мероприятия, описанные ранее, но в более полном объеме.

**В случае тяжелых поражений** уделяют внимание поддержанию дыхательной и сердечной деятельности, предупреждению развития отека легких, возникновению абсцессов и гангрены. При резорбтивном действии АОХВ необходимо:

- внутривенное введение 30 % раствора тиосульфата натрия по 10—20 мл;
- применение витаминов С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, метилурацила по 1 г 3 раза в день, нуклеината натрия — по 0,1—0,2 г 3 раза в день, анаболических препаратов типа неробола — по 0,005 г 3 раза в день;
- показано переливание крови по 200 мл через 5—6 дней;
- при угнетенном состоянии — нейростимуляторы (кофеин, коразол, сиднокарб по 0,005 г 1—2 раза в день).

Поражения кожи лечат как гнойно-трофические плохо заживающие язвы или раны. Так, пока язва или рана не очистилась от гнойно-некротического отделяемого, рекомендуются повязки с гипертоническим раствором хлорида натрия и с фурацилиновым раствором. Для очищения применимы протеолитические ферменты (2 % раствор хемотрипсина, стрептокиназы). После очищения язвы используют ускоряющие эпителизацию и заживление средства (мазь Вишневского и мази с антибиотиками). Рекомендованы термопарафиновые аппликации (до 50—60 °С) в течение 10—12 дней, гелиотерапия, ультрафиолетовое облучение в субэритемных дозах. При наличии болей применимы болеутоляющие медикаменты.

К группе **неалкилирующих ингибиторов синтеза белка** относится рибин.

### **Рибин.**

Таинственный яд «рибин» завоевал умы мировых и отечественных средств масс-медиа. Он становится главным оружием террористов, приходя на смену сибирской язве. Рибин нестойк - разлагается даже от солнечного света. Молекула этого вещества состоит из двух легко разделяющихся (и

легко разделяемых) субъединиц. По отдельности они не обладают токсичностью. С биохимической точки зрения, субъединица В имеет транспортную функцию, обеспечивая проход субъединицы А через мембраны клеток. Субъединица А выключает ферменты рибосом, вследствие чего нарушается внутриклеточный синтез белков на этапе трансляции, то есть сборки аминокислот в упорядоченную цепь. Синтез белка прекращается. Количество необходимого рицина невелико – около одной сотой грамма вполне достаточно. Это количество можно получить из нескольких десятков грамм семян.

Смерть от рицина наступает не ранее, чем через 15 часов. В начале поднимается температура, возникают тошнота, рвота, кровавый понос, сильная боль в животе, судороги, психологическая заторможенность. Эпизоды мнимого благополучия сменяются утяжелением состояния. Смерть наступает через 6-8 дней.

Изобретена вакцина от рицина – деактивированная форма токсина, обеспечивающая переносимость доз яда, в десятки раз превышающих смертельные. Действие вакцины пока испытано на лабораторных животных.

### **Тиоловые яды**

К тиоловым ядам относятся химические вещества, способные блокировать сульфгидрильные (SH-) группы белков и тем самым нарушать обменные процессы в организме.

Хотя в группу ферментных ядов входят многие элементы и соединения неорганической и органической природы, с понятием "тиоловые яды" прежде всего ассоциируются мышьяк и тяжелые металлы (кадмий, ртуть, свинец), а также медь, железо, кобальт, цинк, марганец, молибден, хром, ванадий, никель. Правильнее было бы назвать эти химические агенты блокаторами функционально активных групп белков, так как они связывают также аминные, карбоксильные и другие группы, хотя и в значительно больших дозах.

Вопросы клиники, лечения и профилактики острых и хронических отравлений тяжелыми металлами изучены достаточно хорошо, тогда как патогенетические механизмы токсического действия описаны лишь фрагментарно и требуют дальнейшего изучения.

В патогенезе отравлений и функциональных нарушений организма, вызванных тяжелыми металлами, тесно сочетаются специфические элементы (избирательная токсичность) и реакция стрессорного, неспецифического характера.

Что касается объекта воздействия, то большая часть металлов относится к категории биоактивных и необходимых для нормальной жизнедеятельности организма. Это вызывает негативные реакции, изменение физиологических функций и метаболизма не только при избытке, но и при недостатке микроэлементов в организме.

**Отличительной особенностью** рассматриваемой группы токсикантов является их выраженная способность к материальной кумуляции в биообъектах с возможными

признаками токсического действия после более или менее продолжительного латентного периода (хронотропность данной группы ядов). При этом за *критический орган* принят такой, в котором впервые или раньше достигается критическая концентрация металла при определенных условиях для данной популяции данного биологического вида. При этом для данной группы ядов биохимические изменения в организме человека и животных являются наиболее показательными.

**Ведущим механизмом токсического действия** тяжелых металлов признается угнетение ими многих ферментных систем в результате блокирования сульфгидрильных и других функциональных групп в активных центрах и иных биологически важных участках белковых молекул.

Традиционно объектами наиболее пристального внимания являются ферментные системы энергетического обмена. Например, ведущим процессом в механизме токсического действия мышьяка и арсенидов, кадмия, свинца, ртути и других металлов, принадлежащих к числу меркаптидообразующих тиоловых ядов, является блокирование SH-групп пируватоксидазной системы, которая содержит липоевую кислоту. На ее примере был прослежен один из ставших классическим в токсикологии биохимических механизмов токсичности, давший начало систематическому изучению тиоловых ядов, позволивший кардинально решить проблему их антидотной терапии, а также положивший начало широкому использованию химических соединений с известным механизмом действия и природных ядов в препаративной биохимии, молекулярной биологии, фармакологии и экспериментальной терапии.

### **Токсикокинетика и токсикодинамика тиоловых ядов.**

Соединения тяжелых металлов могут поступать в организм ингаляционным, перкутаным, пероральным путями, а также парентеральным способом. Однако если поступление ядов в дыхательные пути и на кожу, как правило, носит профессионально обусловленный характер, в плане развития бытовых отравлений наибольшее значение имеет пероральный путь их попадания в организм. Поступившие в организм тиоловые яды распределяются в органах и тканях крайне неравномерно, что затрудняет сопоставление, особенно в ряду металлов. До 50 % введенного ингаляционным путем кадмия содержится в легких. При поступлении в ЖКТ в организме задерживается от 1 до 8 % введенной дозы.

Пары ртути при ингаляции почти на 100 % абсорбируются в альвеолах легких, переходя в  $Hg^{2+}$  в эритроцитах и тканях организма. В ЖКТ поглощается не более 10 % введенной  $Hg$ , но этот показатель существенно возрастает у детей, причем 75—90 % введенной дозы выводится через кишечник. В почки попадает 50—90 %  $Hg$  от общего содержания в организме. Относительно высокие уровни отмечены в гонадах и железах внутренней секреции.

Неорганические соединения свинца задерживаются в легких на 35—50 %. При поступлении в ЖКТ этот показатель составляет 15—50 %, что связано с режимом питания, диетой, возрастными особенностями и другими

факторами. Если в крови и мягких тканях концентрация РЬ снижается вдвое примерно за 35—40 дней, то в костях этот показатель составляет примерно 27 лет. При этом необходимо подчеркнуть, что в зависимости от возраста в костях депонируется 75—94 % абсорбированного РЬ. Мобилизация его в различных стрессовых ситуациях (болезнь, голодание, отравление другими ядами) может давать патологические проявления у ранее практически здоровых людей. Особенно важен этот момент при беременности, когда мобилизация РЬ может стать угрозой здоровью матери и плода, тем более что в пупочной вене концентрация РЬ составляет до 90 % от таковой в крови матери. Из организма свинец выводится преимущественно почками, что существенно отличает его соединения от соединений ванадия, которые только на 30 % выводятся с мочой, а на 70 % — с фекалиями, и от солей хрома Сг (III), которые практически полностью экскретируются через кишечник.

Приведенные данные позволяют получить общую картину и основные особенности поступления, распределения и выведения из организма ведущих представителей рассматриваемого класса токсикантов.

Применительно к ртути, например, хорошо известно, что практически вся поступившая в организм ртуть достаточно быстро ионизируется, а все органические соединения переходят в метилртуть.

Практически весь поступающий в кровь свинец абсорбируется эритроцитами, а затем откладывается в костях (для сравнения укажем, что ртуть в крови приблизительно одинаково распределяется между эритроцитами и плазмой крови, но органические соединения превалируют в эритроцитах).

На эти процессы влияет достаточно много экзо- и эндогенных факторов. Известно, что желудочно-кишечная абсорбция свинца зависит от состава диеты, энергетического баланса, а его аккумуляция снижается в присутствии кальция, железа, фосфата, витаминов D и E. При молочной диете значительно повышается аккумуляция кадмия в организме, тогда как поливалентные катионы кальция и цинка подавляют его адсорбцию путем изменения его способности прикрепляться к мембране кишечника. Такие соотношения и особенности токсикокинетики установлены и для других тяжелых металлов.

#### Основные проявления токсического процесса.

Острые отравления тяжелыми металлами профессионального характера благодаря комплексу эффективных превентивных мер чрезвычайно редки. Они могут возникать при аварийных ситуациях, при несчастных случаях на производстве и в быту (случайные отравления), носить суицидный (попытка к самоубийству) либо криминальный (с целью убийства) характер либо в боевых условиях. Статистика ВОЗ и национальных органов здравоохранения разных стран свидетельствует о наличии острых отравлений ядами рассматриваемой группы, в том числе и со смертельным исходом, которые при интоксикациях рассматриваемыми токсикантами могут достигать 20—25 %.

Клинические проявления во многом обусловлены преимущественным воздействием на те или иные функциональные группы ферментов. Если отравление происходит органическими соединениями тяжелых металлов, это приводит к поражению ЦНС и выраженной неврологической симптоматике.

Принципиально отравление этими ядами вызывает поражение ряда органов и систем:

1. Поражение желудочно-кишечного тракта отмечается в подавляющем большинстве случаев. Отмечаются пастозный жидкий стул, кишечные кровотечения. Часто развивается стоматит, изъязвление десен, языка.

2. Экзо- и эндотоксиновый шок развивается в результате водно-электролитных нарушений, резорбции продуктов распада тканей.

3. Токсическая нефро- и гепатопатия.

4. Токсическое поражение крови – внутрисосудистый гемолиз и гипохромная анемия. Причиной этого является токсическое поражение костного мозга.

5. Нарушения со стороны ЦНС.

При отравлении отдельными группами тяжелых металлов отмечаются следующие характерные симптомы:

Отравления *ртутью и ее соединениями* вызывают рвоту, понос с примесью слизи и крови, отек языка, увеличение подчелюстных и околоушных желез, кровоточивость десен. Затем появляется темная кайма на деснах и зубах. Поражение ЦНС приводит к развитию судорог, эпилептиморфных припадков. Наблюдается склонность к тромбообразованию, гемолизу эритроцитов.

Отравления *свинцом и его соединениями* приводят к слюнотечению, рвоте, образованию свинцовой каймы на деснах. Наблюдаются ригидность мышц затылка, судороги. Острая недостаточность кровообращения, свинцовая энцефалопатия.

Отравление *нитратом серебра* вызывает ожог слизистой рта, пищевода, желудка. Отмечается рвота белыми, темнеющими на свету массами. Появляются темная кайма на деснах и грязно-серая окраска слизистых и видимых участков кожи. Развивается обезвоживание, судороги, токсический шок, острая почечная недостаточность.

Отравления *мышьяком и его соединениями* приводят к развитию профузного поноса с примесью крови. Развивается резкое обезвоживание организма. В результате гемолиза эритроцитов отмечаются желтуха, гемоглобинурия, острая почечная недостаточность.

Отравления *цинком и его соединениями*. Отмечается повышение температуры тела на 1-2<sup>0</sup>С, рвота. Возможное поражение ЦНС проявляется в форме галлюцинаторных приступов, потери сознания.

Тактика лечения отравлений тиоловыми ядами обоснована принципами ЕВМ. В частности, неотложная помощь при отравлении солями тяжелых металлов предусматривает следующее:

1. Промывание желудка до чистой воды и введение по зонду антидота Стржижевского (в 100 мл воды растворяют 0,5 – 0,7 г сернистого натрия, 0,1 г едкого натра, 0,38 г магния сульфата и 1,25 г гидрокарбоната натрия).

2. Вводят унитиол внутривенно и по зонду в желудок до 4 мл/кг 5% раствора; тиосульфат натрия.

3. Рекомендуются введение в качестве функционального антидота также тетамина-кальция - в/в капельно в дозе 0,05 мл/кг 10% р-ра с 5% глюкозой 4-5 раз в сутки;

4. Проводят внутривенную инфузионную терапию с форсированным диурезом.

5. При нарушении водно-электролитного и кислотно-основного состояния проводят их коррекцию.

6. При кровотечениях проводят гемостатическую терапию и гемотрансфузии.

7. В комплексе лечения используют массивную глюкокортикостероидную терапию.

8. С целью профилактики гепатотоксического действия ядов вводят липокаин, холинхлорид, витамины группы В, аскорбиновую кислоту. В случаях развития токсического гепатита показано бужирование печеночной вены с введением в нее гормонов, витаминов, глюкозы, глютаминовой кислоты.

Дополнительно используют симптоматическое лечение.

### **Токсические модификаторы пластического обмена.**

Диоксины – это вещества, не подвергающиеся естественной деградации в среде обитания человека и в нем самом. Они аккумулируются в тканях (в основном жировых) живых организмов, накапливаясь и поднимаясь вверх по цепи питания. На самом верху этой цепи находится человек, и около 90 % диоксинов поступает к нему с животной пищей.

Кроме диоксинов существует целая группа остро токсичных соединений – фураны и полихлорированные бифенилы, вещества со сходными структурами. На сегодняшний день по данным Агентства по охране окружающей среды США идентифицировано 75 диоксинов, 135 фуранов и 209 полихлорбифенилов (ПХБ). Многие из них также токсичны. Обычно, их суммарная токсичность приводится к токсичности 2,3,7,8-ТХДД (диоксину).

Измерения, проведенные на донных осадках и останках организмов, показывают, что диоксиновое загрязнение окружающей среды началось только в начале XX века и значительно увеличилось после II Мировой войны

с развитием химической, нефтехимической промышленности и расширением использования хлорсодержащих веществ.

В 1942 году немецкие химики впервые синтезировали хлорированные диоксины. Первые упоминания о диоксинах в печати как о продукте незапланированном, побочном многих производств, относятся к 1957 году. За период с 1961 по 1972 годы США применили на территории Вьетнама 96 тысяч тонн гербицидов. Из них - 57 тысяч тонн рецептуры "orange agent", содержащей 170 килограмм (0,0003%) диоксина как побочного продукта производства гербицидов. Однако подобное использование гербицидов пришлось прекратить из-за многочисленных сообщений о раковых и других заболеваниях участников событий, в том числе и военнослужащих США и Австралии, о рождении у них детей с аномалиями.

Диоксины очень трудны для обнаружения. Требуются сверхчувствительные приборы: хроматографы и масспектрометры только высшего класса, сами исследования дорогостоящи. Используя сверхчувствительную аппаратуру, ученые выяснили, что не только химические производства являются источником диоксинов. Диоксины были обнаружены в составе отходов металлургии, деревообрабатывающей, целлюлозно-бумажной промышленности. Они образуются при сжигании отходов в мусоросжигательных печах, на тепловых электростанциях в выхлопных газах автомобилей, в табачном дыме, при пожарах, когда горят синтетические покрытия и масла. Практически везде, где ионы хлора, брома или их сочетания взаимодействуют с активным углеродом в кислородной среде, возникают диоксины. Стекая с отходами производства в реки, моря, почву, ксенобиотики усваиваются живыми организмами и попадают в организм человека вместе с продуктами питания (до 96%) или пылью, дымом. Диоксин присутствует в любой бумаге, так как для получения целлюлозы древесную массу хлорируют, чтобы освободить от лигнина. Особенно опасна упаковка жиросодержащих продуктов в бумагу. ПДК в Европе и США различны, так как различны подходы к ним. За основу в Европе берут возможность возникновения раковых опухолей, в США - угнетение иммунной системы.

*Физико-химические свойства.* Диоксин - белое кристаллическое вещество. Температура плавления 305-307<sup>0</sup>С. Аномально высокие токсичные свойства диоксинов связаны со строением этих соединений, с их специфическими химическими и физическими свойствами:

- они не разрушаются кислотами и окислителями в отсутствие катализаторов;
- устойчивы в щелочах;
- не растворимы в воде;
- на диоксины не действует термическая обработка: его разложение отмечается лишь при нагревании выше 750<sup>0</sup>С, а эффективно осуществляется при 1000<sup>0</sup>С;

- период их полураспада составляет от 10 до 20 лет;
- попадая в организм человека накапливаются, не разлагаются и не выводятся из организма.

*Токсичность.* Минимальная доза диоксина, вызывающая раздражение кожи у человека (только раздражение кожи и ничего более!) составляет 0,0003 мг/кг живого веса. Смертельная доза для обезьян при поступлении яда внутрь составляет менее 70 мг/кг.

Вещество оказывает токсическое действие при ингаляции в виде пыли или аэрозоля при введении в желудок или при накожной аппликации. Чрезвычайно важным моментом в токсикологии диоксина является наличие длительного скрытого периода. Как правило, первые симптомы интоксикации, даже при смертельном отравлении, развиваются в период от 10 дней до нескольких недель.

*Механизм действия.* Токсичность диоксина для простейших организмов обусловлена, по-видимому, нарушением функции металлоферментов, с которыми он образует прочные комплексы. Значительно сложнее происходит поражение диоксином высших организмов, особенно теплокровных. В организме теплокровных диоксин первоначально попадает в жировые ткани, а затем перераспределяется преимущественно в печени, затем в тимусе и других органах. Его разрушение в организме незначительно: он выводится в основном неизмененным, в виде комплексов неустановленной пока природы. В печени отмечается выраженный очаговый центрлобулярный некроз, пролиферация эпителия желчных путей и желчного пузыря, накопление жиров в гепатоцитах. Гистохимически выявляется полное подавление АТФ-азной активности гепатоцитов, свидетельствующее о том, что мишенью для яда является плазматическая мембрана клеток печени. Довольно быстро после поступления яда в организм функциональные пробы показывают ухудшение экскреторных свойств печени. Нарушается порфириновый обмен. Развивается гипербилирубинемия.

Одним из характерных заболеваний, провоцируемых диоксином, является хлоракне (поражение сальных желез, сопровождающееся дерматитами и образованием долго незаживающих язв), одновременно повышается фоточувствительность кожи, которая становится хрупкой покрывается многочисленными микропузырьками (в десятки и сотни раз) важного железосодержащего фермента - цитохрома Р-448. Особенно сильно активируется этот фермент в плаценте и плоде, в связи с чем диоксин даже в ничтожных количествах подавляет жизнеспособность, нарушает процессы формирования и развития нового организма (то есть оказывает эмбриотоксическое, тератогенное действие).

В ничтожных концентрациях диоксин вызывает генетические изменения в клетках пораженных особей и повышает частоту возникновения опухолей, то есть обладает еще цитостатическим, мутагенным и канцерогенным действием.



Упрощенный механизм воздействия диоксина на организм таков. Диоксины присоединяются к тем рецепторам клеток, которые предназначены для гормонов и энзимов, в результате чего блокируется нормальная функция клеток, в том числе и ДНК.

**Клиника.** Проявления интоксикации диоксином многообразны и характеризуются нарушением обмена веществ, кожными реакциями, поражением печени, атрофией лимфоидной ткани и резким, стойким снижением иммунитета, нарушением функции нервной и других систем. При остром отравлении наблюдаются признаки общетоксического действия диоксина: потеря аппетита, физическая слабость, хроническая усталость, депрессия, катастрофическая потеря веса. За период болезни отравленные теряют до 1/3 массы тела. Этому способствует выраженная анорексия, резкое сокращение потребления воды. Характерным проявлением интоксикации являются отеки. Жидкость накапливается в подкожной клетчатке, сначала вокруг глаз, затем распространяется на лицо, шею, туловище. Появляются тяжелейшие терминальные отеки, в основном в подкожной локализации, однако часть жидкости обнаруживается в брюшной, грудной полостях, в полости перикарда. Выход жидкости из кровяного русла может сопровождаться умеренным отеком легких. К летальному исходу эти симптомы приводят через несколько дней и даже через несколько десятков дней, в зависимости от дозы яда и скорости его поступления в организм. В нелетальных дозах диоксин вызывает тяжелые специфические заболевания. У высокочувствительных особей первоначально появляется заболевание кожи - хлоракне (поражение сальных желез), сопровождающееся угреобразной сыпью на лице, шее, неподдающееся терапии, дерматитами, образованием долго незаживающих язв. Причем у людей хлоракне может проявляться снова и снова даже через многие годы после излечения. Развивается также гиперкератоз кожи, стоп и ладоней, разрушение ногтей на руках и ногах, выпадение волос на лице и ресниц, развивается блефарит.

Изменения в центральной нервной системе: часто проявляются картины, напоминающие крайнюю депрессию. Пораженный становится вялым, малоподвижным. Характерны сонливость, головная боль, провалы в памяти, возможны суицидальные попытки.

Не без основания специалисты обвиняют диоксины в том, что, подавляя иммунитет и грубо вмешиваясь в процессы деления и специализации клеток, они провоцируют развитие онкологических заболеваний. Вторгаются диоксины и в сложную безукоризненно отлаженную работу эндокринных желез. Особенно бесцеремонно вмешиваются в репродуктивную функцию, резко замедляя половое созревание и нередко приводя к женскому и мужскому бесплодию. Они вызывают глубокие нарушения практически во всех обменных процессах, подавляют и ломают работу иммунной системы, приводя к состоянию так называемого "химического СПИД'а".

Таким образом, диоксины - это **глобальные экотоксиканты**, обладающие мощным мутагенным, иммунодепрессантным, канцерогенным, тератогенным и эмбриотоксическим действием.

#### Профилактика отравления диоксинами.

Опасность представляет задымлённый воздух промышленного происхождения или после сжигания твёрдых отходов. Запрещается разводить без крайней надобности костров. Очень опасен дым пожара внутри помещений. Для питья и приготовления пищи желательно использовать воду из глубоких водных горизонтов и проводить фильтрацию водопроводной воды очистителями. Потребление нитратов должно быть максимально уменьшено. В присутствии диоксинов они могут стать источником канцерогенных аминопроизводных.

#### **Полихлорированные бифенилы.**

Хлорированные бифенилы – смесь, получающаяся при действии хлора на бифенил и содержащая его производные от монохлорбифенила до декахлорбифенила. Применяются в промышленности под названием **с о в о л**, обычно в смеси с хлорнафталином. Хлорбифенилы используют также как смазочные материалы, диэлектрики, пластификаторы, фунгициды для защиты дерева, строительных конструкций, как теплоносители, как масла для трансформаторов и т.д.

Токсичное действие хлорированных бифенилов связано с наличием в них или образованием высокотоксичных полихлордибензофуранов и полихлордибензодиоксинов. Довольно медленно накапливаются в организме

#### Принципы лечения при отравлении бифенилами.

При нарушении функций печени и выявлении симптомов гепатита – прекращение работы с хлорированными бифенилами. Госпитализация. Общеукрепляющее лечение, введение глюкозы (можно с инсулином). Высококалорийная диета, богатая углеводами и белками. Витаминотерапия (В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, В<sub>15</sub>, липоевая кислота, аскорбиновая кислота). Липокаин с ксилитом, экстракты печени. Дуоденальное зондирование с сернокислой магнезией, ксилитом. Противопоказан прием алкоголя. Ограничение жиров в диете.

При поражении кожи – прекращение работы с хлорбифенилами и лечение по общим принципам дерматологии. При острых эритематозном и эритемо-везикулезном фотодерматитах применяются индифферентные пасты или мази, местное облучение кварцем. При неосложненных угрях – горячие мыльные обмывания и протирания 70% спиртом с салициловой кислотой. При фолликулите и пиодермии – смазывания 1-2% спиртовым раствором генцианвиолета, метиленовой сини, бриллиантового зеленого, а также повязки из стрептоцидной мази или синтомициновой эмульсии. При

хронических дерматозах – отшелушивающие и кератолитические средства. Физиотерапия. Витамины А и Е. Лечение проводится у дерматолога.

Предельно допустимая концентрация 1 мг/м<sup>3</sup>. В США для хлорбифенила, содержащего 54% хлора, принята 0,5 мг/м<sup>3</sup>.

Индивидуальная защита. Меры предупреждения. При наличии аэрозоля (тумана) – промышленный фильтрующий противогаз марки А с фильтром, респираторы «Астра-2», РП-5-67. Обязательная защита кожи и мытье после работы, стирка спецодежды не реже 1 раза в неделю. Применение защитных мазей (5% салициловая и др.). Не использовать хлорбифенил в условиях необходимости подогрева, а также в качестве пластификатора. Контроль за исходным сырьем во избежание наиболее опасных примесей, а также обязательный контроль за содержанием таких примесей в хлорбифениле и ограничение их количества. Разработка безопасных способов транспортировки, обязательная токсикологическая экспертиза новых марок, запрещение использования даже в качестве теплоносителей в пищевой и фармацевтической промышленности. Недопущение беременных женщин к работе с хлорбифенилом. Предварительные и периодические (1 раз в 6 месяцев) медицинские осмотры и дополнительно осмотр дерматологом 1 раз в 3 месяца. Специальный рацион питания (№4) с ежедневной выдачей 150 мг витамина С.

### **Некоторые вопросы токсикологии фенолов.**

**Физические свойства.** Бесцветные кристаллические вещества или высококипящие жидкости с плотностью, близкой к единице, летучие с парами воды. Имеют интенсивный характерный запах. Низшие члены ряда хорошо растворимы в воде, спирте, эфире и бензоле. Многоатомные фенолы - бесцветные кристаллические вещества. Растворимы в воде, спирте, в меньшей степени - в эфире.

**Химические свойства.** По строению фенолы подобны третичным спиртам, однако, в силу специфического влияния бензольного кольца на гидроксильную группу, проявляют кислотный характер. Растворяются в едких щелочах, образуя соли - феноляты. Последние сильно гидролизуются водой и разлагаются кислотами (даже угольной), выделяя свободные фенолы. На воздухе фенолы постепенно окисляются, причем краснеют или темнеют. Чрезвычайно склонны к реакциям замещения водорода бензольного кольца галогенами, сульфо- или нитрогруппами, особенно многоатомные фенолы. Гидроксильная группа лишь с трудом замещается галогеном. Хорошо вступают в реакции конденсации (особенно многоатомные фенолы).

**Токсическое действие.** Одноатомные фенолы - сильные нейротропные яды, вызывающие общие отравления также и через кожу, на которую действуют прижигающе. Однако высшие члены ряда (например, тимол) в производственных условиях практически безвредны. Многоатомные фенолы могут лишь изредка быть причиной кожных заболеваний; общие отравления

под их влиянием в производственных условиях не наблюдаются. Хлорфенолы сильно раздражают слизистые оболочки. На кожу действуют подобно фенолам.

## Ф Е Н О Л

(оксибензол, карболовая кислота)

Встречается в составе каменноугольной смолы (в первичной газовой смоле содержится 21,3% фенола, в легких фракциях этой смолы 40-44%, в тяжелом мазуте 21,5%, в битуме 19,8%, в каменноугольном антисептическом масле 34,5%, в сырых фенолах 51,5%) и смолы из сланцев: при литье в оболочковые формы (выделяется из термореактивной смолы, применяемой для изготовления оболочковой смеси; при обработке лигнофолиевых пластин (листы березового шпона, пропитанные феноло- или крезолоформальдегидными смолами); при ректификации бензола и др.

Применяется, главным образом, для синтеза фенолоформальдегидных и других смол (бакелита, карболита), капролактама, ряда ароматических соединений, например, салициловой и пикриновой кислот; для дезинфекции (под названием карболка черная).

Получается хлорированием бензола с последующим гидролизом хлорбензола едкими щелочами при высокой температуре под давлением; сульфированием бензола с последующим щелочным плавлением сульфокислоты; окислением кумола в присутствии катализатора и разложением образующейся гидроперекиси кумола на фенол и ацетон; из каменноугольной смолы.

**Физические свойства.** Бесцветные кристаллы, краснеющие на воздухе, особенно на свету. С водой образуют гидрат  $C_6H_5ONH_2O$ . Переходит в жидкое состояние уже при прибавлении незначительных количеств воды. Хорошо растворим в хлороформе, эфире, маслах. Технический фенол (карболовая кислота) - красно-бурая, иногда черная вязкая жидкость. Порог восприятия запаха 0,004 мг/л.

Возможны отравления парами фенола (особенно при нагревании его), мелкой пылью, образующейся из конденсирующихся в более холодном воздухе паров, а главное при попадании на кожу.

### **Картина отравления и токсические концентрации.**

Острые отравления происходят при попадании фенола на кожу. Тяжесть их зависит от размеров поражения кожи и скорости оказания первой помощи.

Попадание на кожу кристаллов фенола менее опасно, чем 60-70% раствора. На материале 50 отравлений на производстве отмечено, что поражение 0,5-0,25 поверхности тела - смертельно; при поражении 0,25-0,17 поверхности происходит общее отравление с повышением температуры, нарушением функций нервной системы, кровообращения и дыхания. Когда поражено 0,17-0,10 поверхности тела, наблюдается подострое отравление с

головной болью, гиперкинезом, кратковременным повышением температуры; при меньшей площади поражения - только местные явления и головные боли. Отравления парами фенола отмечены при концентрации его в воздухе 0,0088-0,0122 мг/л, когда кокс тушили фенольными водами с содержанием фенола от 0,3 г/л и выше.

При хронических отравлениях - раздражение дыхательных путей, расстройства пищеварения, тошнота, рвота, общая и мышечная слабость, потливость, слюнотечение, кожный зуд, раздражительность, бессонница, реже - почечные заболевания при концентрациях порядка сотых долей мг/л (Долгов). В производстве бакелитовых смол (концентрация фенола - сотые доли мг/л, аммиака - 0,01-0,04 мг/л) из 80 обследованных рабочих 30 жаловались на утомляемость, раздражительность, головокружение, одышку, сердцебиение и боли в подложечной области; у 5 найдена анемия, у 20 - неврологические симптомы.

Местное действие зависит не столько от концентрации раствора, сколько от длительности воздействия и площади соприкосновения, так что раздражение и даже омертвление кожи может вызвать 2-3% раствор фенола. Раздражение вызывают также искусственные смолы, полученные конденсацией фенола с формальдегидом и подобными веществами. Вследствие сильного местного действия фенола число "ожогов" им в немеханизированном производстве довольно велико. В производстве смол фенол дает около 20% дерматитов. На месте действия ощущается покалывание или онемение. Кожа становится белой и морщинистой, а через несколько дней ее поверхностный слой (эпидермис) слущивается. При несвоевременном обмывании пораженного участка кожи может развиваться гангрена. Сообщали об одном случае, когда фенол попал на указательный палец левой руки, причем пострадавший не почувствовал боли (анестезия), не сразу смыл едкую жидкость. Через некоторое время совершенно почерневший и омертвевший палец пришлось ампутировать. При контакте с кожей растворов большое значение имеет характер жидкости, в которой растворен фенол. Фенол был причиной кожных заболеваний у столяров (он был обнаружен в опилках после пропитки дерева минеральным маслом при 100<sup>0</sup>С).

Дерматиты характеризовались покраснением, зудом, легким отеком предплечья и лица.

#### **Распределение в организме, превращения и выделение.**

Фенол обнаруживается во всех органах в свободном и связанном состоянии. В среднем около 20% (10-38%) от дозы окисляется до СО<sub>2</sub>, частично фенол окисляется до гидрохинона, в меньшей степени - до пирокатехина. Выделяется фенол и продукты его окисления с мочой, главным образом в связанном состоянии с серной и глюкуроновой кислотами. Серная кислота связывает примерно постоянные количества фенола, при увеличении дозы увеличивается выведение его в виде глюкуронидов.

**Первая помощь.** При смачивании одежды фенолом - немедленное удаление с работы даже при кажущемся хорошем состоянии пострадавшего. Немедленно сменить одежду. Обтирание пораженных мест 10-40% этиловым спиртом или вазелиновым маслом, также являющимися растворителями для фенола. Обмывание всего тела водой с мылом (теплый душ). По показаниям: покой, согревание, кислород, искусственное дыхание, кофеин, камфора, кордиамин, внутривенно глюкоза (40% на физ. растворе).

При раздражении слизистых верхних дыхательных путей - щелочные ингаляции.

При отравлении через рот показано промывание желудка через зонд водой комнатной температуры в количестве 10-12 л. с добавлением порошка 10-20 таблеток активированного угля на 10 литров воды с последующими введениями через зонд 100 мл. вазелинового масла. Такие промывания проводят неоднократно в течение суток. Проводится симптоматическая терапия.

Предельно допустимая концентрация- 5 мг/л<sup>3</sup>.

**Профилактика отравлений.** При наличии паров фенола - фильтрующий промышленный противогаз марки А или респиратор Ф-46-К с соответствующим фильтром. Защита глаз. Защита кожи (резиновые перчатки, сапоги, передники, плотная спецодежда либо использование табельных средств индивидуальной защиты).

**Меры предосторожности на производстве:** Механизация производства фенола. Надлежащая вентиляция, соблюдение правил техники безопасности, регулярные медицинские осмотры.

Вопросы для самоконтроля:

1. Ингибиторы синтеза белка и клеточного деления: механизм действия, клиника, принципы лечения:

1.1. Алкилирующие соединения:

- галоидные алкилы (йодистый метил, бромистый метил, хлористый метил),
- замещенные галоидные алкилы (диметилсульфаты и их аналоги),

1.2 Неалкилирующие соединения (рицин).

2. Тиоловые яды (соединения мышьяка и тяжелых металлов): механизм действия, клиника, принципы лечения

3. Токсичные модификаторы пластического обмена (диоксины, бифенилы): краткая токсикологическая характеристика

## Глава 6 Токсичные химические вещества нейротоксического действия

*Нейротоксичность* – это способность химических веществ, действуя на организм, вызывать нарушение структуры и (или) функции нервной системы. Нейротоксичность присуща большинству известных ксенобиотиков. К числу собственно нейротоксикантов относят вещества, для которых порог чувствительности нервной системы (отдельных ее гистологических и анатомических образований) существенно ниже, чем других органов и тканей.

Наибольшее токсикологическое значение имеют следующие группы ТХВ:

1. Ингибиторов холинэстеразы:
  - 1.1. Фосфорорганические соединения.
  - 1.2. Производные карбаминовой кислоты.
2. Конвульсанты, действующие на ГАМК-реактивные системы.
  - 2.1. Ингибиторы синтеза ГАМК (гидразин).
  - 2.2. ГАМК-литики
3. Токсины, имеющие военное значение
4. Токсичные вещества психодислептического действия (галлюциногены и делириогены).
5. Токсичные вещества, вызывающие органические повреждения нервной системы.

### **Общая характеристика ингибиторов холинэстеразы.**

Вопросы, связанные с изучением холинэстеразы (ХЭ) и антихолинэстеразных веществ, в течение многих лет находятся в центре внимания специалистов различного профиля (энзимологов, нейрохимиков, физиологов, фармакологов и токсикологов). Это обусловлено в первую очередь тем, что холинэстераза относится к числу ферментов, играющих центральную роль в обеспечении специфической функциональной активности нервной системы, в частности синаптической передачи.

Известно огромное количество химических соединений, способных подавлять активность ХЭ. Среди них оказались вещества самого различного химического строения с весьма разнообразными фармакологическими свойствами. Большую часть антихолинэстеразных веществ (в зависимости от той функциональной химической группы, которая определяет их антихолинэстеразные свойства) можно разделить на 4 основные группы:

- четвертичные аммониевые соединения;
- сложные эфиры карбаминовой кислоты (уретан и карбаматы);
- фосфорорганические соединения (ФОС);
- прочие.

Вместе с тем достаточно отчетливым антихолинэстеразным действием могут обладать и другие вещества, например наркотики, стрихнин, вещества

курареподобного и местно-раздражающего действия, азотистые иприты и др. Однако это действие они проявляют только в сравнительно высоких концентрациях, в связи с чем способность подавлять активность ХЭ не играет определяющей роли в механизме их биологического действия. К антихолинэстеразным препаратам следует относить все холинопотенцирующие вещества.

Большинство антихолинэстеразных соединений обладает выраженной физиологической активностью, в связи с чем многие из них (эзерин, прозерин, фосфакол, армин, пиридостигмин и др.) нашли применение в терапевтической, хирургической, неврологической, офтальмологической и акушерской практике, в промышленности, а также в качестве высокотоксичных отравляющих нервнопаралитических веществ (табун, зарин, зоман, Vх). В настоящее время фосфорорганические пестициды (ФОП) и производные карбаминовой кислоты составляют значительную часть ассортимента препаратов, широко используемых в сельском и лесном хозяйстве, в животноводстве, в качестве активных инсектицидов и акарицидов.

Можно считать общепризнанным, что ведущим звеном в механизме действия этих веществ на организм человека и теплокровных животных является нарушение каталитической функции фермента ХЭ во всех органах и структурах, имеющих холинергическую иннервацию, и, прежде всего, в нервной системе. В связи с этим ФОС и карбаматы справедливо относят к нервным или синаптическим ядам.

Антихолинэстеразные вещества на основе особенностей их взаимодействия с ХЭ классифицируются на обратимые и необратимые ингибиторы. Под этим подразумевается, что одни ингибиторы подавляют активность ХЭ обратимо, а другие — необратимо. К обратимым относятся четвертичные аммониевые соединения и эфиры карбаминовой кислоты, к необратимым — ФОС. Вместе с тем значительное количество антихолинэстеразных веществ, в частности карбаматы, хотя и вызывают временное, обратимое торможение ХЭ, но являются необратимыми реагентами. Они разрушаются на поверхности фермента. Предложено именовать ингибиторы, меняющиеся в процессе реакции, ингибиторами, вступающими с ХЭ в ковалентную связь (ФОС, карбаматы), и противопоставлять их ингибиторам, не вступающим в ковалентную связь (четвертичные аммониевые соединения). Ингибиторы, не устанавливающие ковалентной связи, вступают с ХЭ в слабое электростатическое взаимодействие. Образующийся при этом комплекс непрочен, а потому вещества такого типа являются обратимыми ингибиторами.

Особенностью реакций ингибиторов, образующих ковалентную связь (ФОС, карбаматы) с ХЭ, является наличие двух стадий реакции. В первую стадию реакция осуществляется по типу обратимой конкурентной, а во вторую, в результате установления ковалентной связи ингибитора с серином ХЭ в эстеразном центре, становится необратимой.



Скорость восстановления исходной активности ХЭ, ингибированной ФОС, определяется соответственно скоростью гидролиза фосфорилированного фермента, которая зависит от строения ФОС. В результате деалкилирования прочность связи с ХЭ резко возрастает, т.е. происходит старение комплекса ингибитор — фермент.

Изложенное ранее позволяет относить ФОС к необратимым, а четвертичные соединения и карбаматы — к обратимым ингибиторам ХЭ.

### **Фосфорорганические соединения.**

В настоящее время известны десятки тысяч отдельных ФОС, их число возрастает с каждым днем, и дать их полный перечень не представляется возможным. Химическое строение, физико-химические и токсические свойства многих ФОС отражены в доступных работах.

Механизм взаимодействия антихолинэстеразных соединений детально изучен.

ФОС проявляют свое токсическое действие в результате того, что имеют определенное сходство в строении с естественным субстратом ХЭ — АХ (как стероихимически, так и по реакционной способности). При достижении активного участка ХЭ их взаимодействие с ферментом сводится к фосфорилированию (или карбамилированию) гидроксила серина.

Различие во взаимодействии ХЭ с АХ и ФОС заключается в том, что в первом случае образуется ацетилированный фермент — весьма непрочное соединение, быстро подвергающееся гидролизу, в результате чего активные центры ХЭ освобождаются для новых реакций с АХ. При взаимодействии ФОС с ХЭ эстеразный центр прочно связывается с остатком фосфорной кислоты, что приводит к образованию чрезвычайно устойчивого к гидролизу фосфорилированного фермента, неспособного реагировать с молекулами АХ и потому утратившему свою основную каталитическую функцию. Блокирование ХЭ ФОС осуществляется в две фазы. В первой фазе подавление фермента обратимо. И только через определенный промежуток времени наступает вторая фаза. Первая фаза начинается сразу после контакта ингибитора с ферментом. Переход от обратимого ингибирования к необратимому происходит постепенно и зависит от температуры, строения и концентрации ингибитора.

Фосфорилирующая способность ФОС зависит от прочности эфирной связи фосфора с кислотным остатком и от дефицита электронов вокруг атома фосфора. Гидролиз фосфорилированной ХЭ происходит очень медленно.

В связи с тем что ХЭ и ХР имеют в своем строении много общего, в механизме действия антихолинэстеразных соединений определенное значение может иметь их взаимодействие не только с ферментом, но и с ХР. При этом некоторые ФОС (фосфакол, паратион, армин и др.) могут проявлять как возбуждающее, так и блокирующее действие на ХР.

Для взаимодействия ФОС с ХР необязательно наличие в них катионной группы, определяющей возможность реакции с анионным пунктом рецептора.

Блокирующее действие на ХР таких веществ, как армин и фосфакол, связано, по-видимому, с их взаимодействием с эстерофильным участком ХР. Влияние на Н-холинореактивные системы проявляется главным образом в случае введения больших доз этих препаратов.

#### Патогенез отравлений ФОС

Поскольку ФОС избирательно блокируют ХЭ во всех холинергических структурах (М- и Н-холинорецептивные системы), в патологический процесс могут вовлекаться практически все физиологические системы и органы. При этом изменения деятельности центральной и периферической нервной системы, а также как следствие нарушения дыхания и сердечной деятельности оказывают решающее влияние на исход отравления. В связи с этим для понимания патогенеза антихолинэстеразных веществ необходимо кратко рассмотреть их влияние на основные жизненно важные органы и системы организма.

#### Основные физико-химические и токсические свойства ФОВ

К ОВ этой группы относятся зарин, зоман и Vx. Зарин и зоман получены еще во время второй мировой войны (зарин - 1938 г., зоман - 1944 г.) и получили обозначение джи-газы. Другая подгруппа веществ - фосфорилхолины и фосфорилтиохолины получены уже после второй мировой войны и объединены обозначением Vx. Зарин и Vx - табельные ОВ, зоман - нетабельное.

Таблица 6.1

#### Физико-химические свойства ОВ НПД

ОВ	Органолептические свойства	Т кипения	Летучесть мг/л	Растворимость в		Стойкость		Дегазаторы
				воде	органич. р-лях	зима	лето	
зарин	Бесцветная жидкость без запаха	151	12	+	+	неск. часов	около суток	щелочи
зоман	Бесцветная жидкость с запахом камфоры	190	3	+	+	неск. часов	около суток	щелочи
V-газы	Бесцветная жидкость без запаха	300	менее 0,02	-	+	неск. суток	неск. недель	окислители

Все ОВ имеют температуру плавления ниже 0 С. Пары всех ОВ тяжелее воздуха.

ОВ нервно-паралитического действия способны воздействовать на организм человека в любом боевом состоянии: парообразном, аэрозольном, капельно-жидком, поступая ингаляционным путем, через кожу, желудочно-

кишечный тракт, через раны и т.д. Основные пути поступления в организм в боевой обстановке - ингаляционный и через кожу (перкутанный).

Таблица 6.2

Токсикологическая характеристика ОВ НПД

Токсичность ОВ	Ингаляционно LC50 мг*мин/л	Через кожу LD50 мг/кг
Зарин	0,1	25
Зоман	0,03	1,0
Vx	0,01	0,1

## Механизм токсического действия и патогенез интоксикации

Механизм действия включает два основных элемента:

1. Нарушение функционирования холинергических нервных синапсов.
2. Эффекты, не связанные с нарушением синаптической передачи.

В связи с этим, в механизме действия этих веществ выделяют:

А. Синаптические действия, связанные с воздействием ФОС на ацетилхолинэстеразу (антихолинэстеразное действие) и на холинорецепторы (неантихолинэстеразное действие).

В. Внесинаптическое действие, связанное с эффектами, развивающимися вне синапсов.

### Антихолинэстеразное действие

По современным представлениям о строении и функции холинергических синапсов, химическая передача нервного импульса в холинергическом синапсе распадается на четыре этапа: первые два - синтез медиатора и его освобождение из нервного окончания - пресинаптические, вторые два этапа - взаимодействие с постсинаптическими рецепторами и освобождение синапса от медиатора - постсинаптические.

Процесс медиации начинается с поступления холина в нервные окончания и в другие части нейрона. Вторым компонентом синтеза ацетилхолина является уксусная кислота, образующаяся в митохондриях в виде ацетил-КоА. Перенос ацетила с коэнзима на холин катализируется холинацетилэстеразой. Синтезированный ацетилхолин накапливается в синаптических везикулах. Каждый нервный импульс, приходящий из нервного волокна, подталкивает везикулы по направлению к синаптической мембране. Одновременно этот же импульс вызывает в мембране изменения,

которые ведут к увеличению вероятности высвобождения ацетилхолина из везикул.

Выделившийся из нервного окончания ацетилхолин попадает в синаптическую щель и взаимодействует с рецепторными структурами постсинаптической мембраны. Ее проницаемость при этом для ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , определяющих в основном величину потенциала покоя, увеличивается.

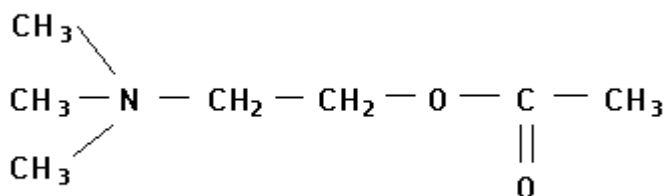
Увеличение проницаемости приводит к перераспределению ионов, что сопровождается изменением разности потенциалов между внутренней и наружной поверхностями мембраны (деполяризация). Как следствие этого возникает возбуждение (или торможение) иннервируемой клетки.

Восстановление нарушенного соотношения концентраций ионов по обе стороны мембраны достигается при помощи “натрий - калиевого насоса”. При этом наблюдается активный транспорт ионов против электрохимических градиентов.

Прекращение действия ацетилхолина, выделившегося в синаптическую щель, происходит главным образом при помощи энзима ацетилхолинэстеразы, гидролизующего ацетилхолин на физиологически малоактивные холин и уксусную кислоту.

Механизм взаимодействия ацетилхолина с холинэстеразой изучен достаточно подробно. Известно, что в состав молекулы ацетилхолина входят реакционно-способные атомы, которые образуют две группы: катионную (четвертичный атом азота с тремя метильными радикалами) и сложноэфирную (эфирный кислород и карбонильные углерод и кислород).

Катионная группа несет положительный заряд. Сложно-эфирная группа - поляризована. Вследствие смещения электронных пар кислород становится более электроотрицательным, а углерод - электроотрицательным (электрофильным).



Соответственно реакционным группам ацетилхолина в активных центрах холинэстеразы выделяют два участка: анионный и эстеразный. Предполагается, что анионный участок образован карбоксилат-анионом двухосновной аминокислоты. На расстоянии 4-5 А (0,4-0,5 нм) от анионного центра расположен эстеразный участок, в котором важную роль играет гидроксил серина.

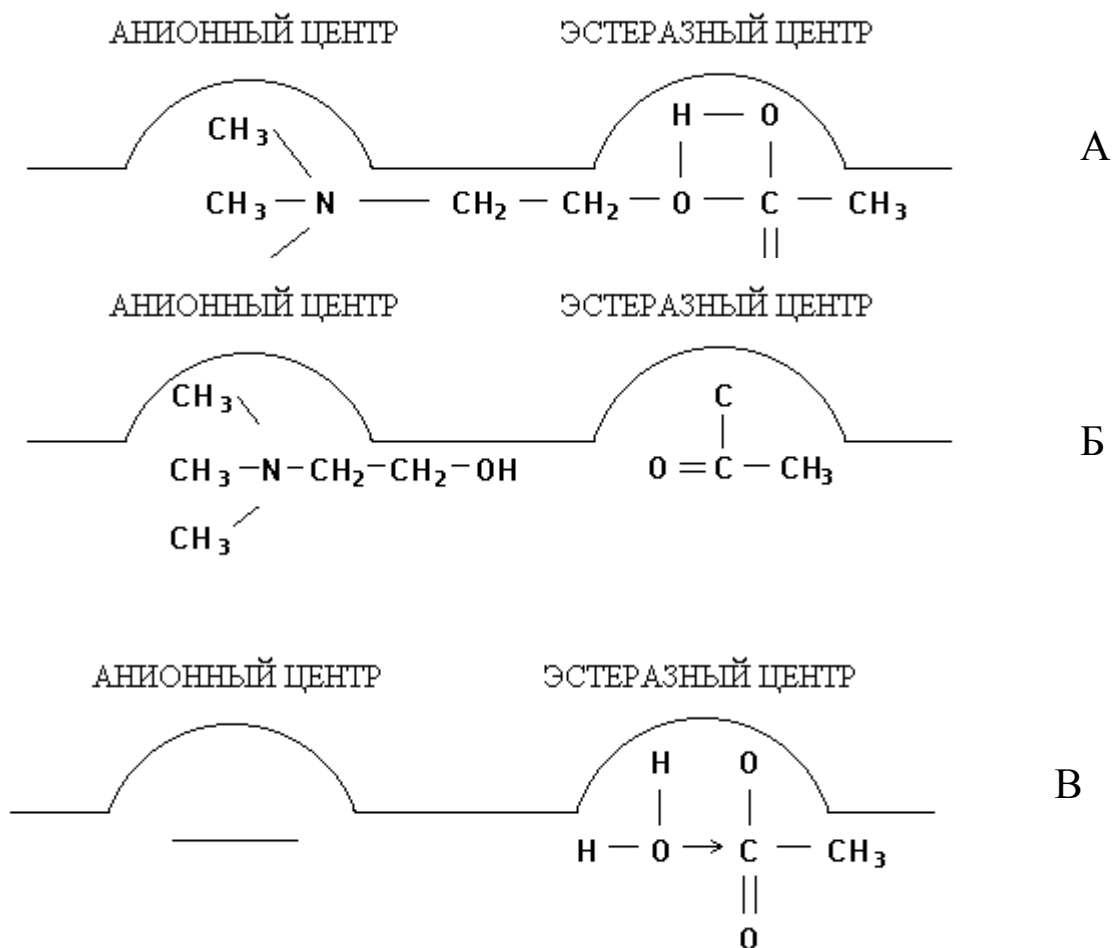
Взаимодействие ацетилхолина с холинэстеразой начинается с сорбции катионной “головки” ацетилхолина на определенном расстоянии от

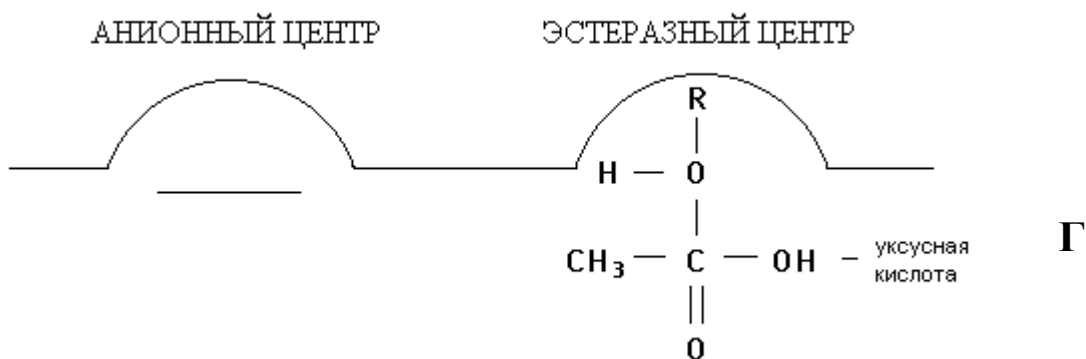
эстеразного пункта. Ферментный гидролиз ацетилхолина протекает на эстеразном пункте.

Реакция гидролиза сложных эфиров относится к реакциям нуклеофильного замещения. Для ее осуществления гидроксильная группа серина должна провести нуклеофильную атаку на соответствующий электрофильный атом субстрата, что возможно только в случае существования на кислороде гидроксильного радикала избыточного отрицательного заряда. При этом рвутся связи  $O = C - O$  в ацетилхолине и  $O - H$  в гидроксиде серина и возникает новая ковалентная связь:



В результате реакции образуются ацетилированный по серину фермент и холин, сорбированный на анионном участке. В последующем холин десорбируется с анионного участка фермента, происходит также деацетилирование холинэстеразы и восстановление ее первоначальной структуры. Последовательность этих реакций представлена на рис.б. 1 (А, Б, В, Г):

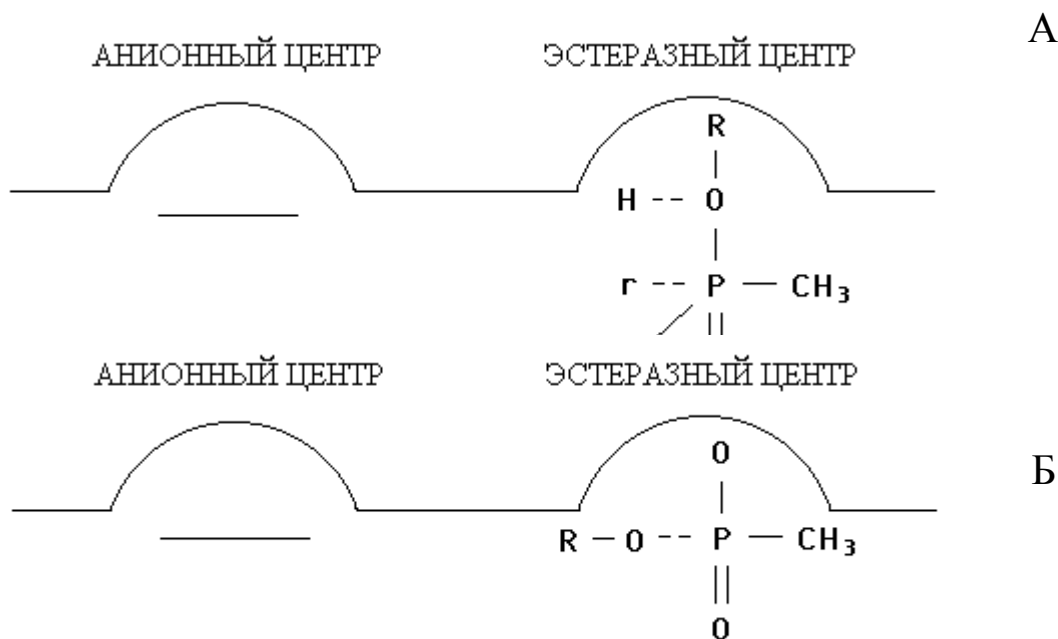




### Взаимодействие ацетилхолина с холинэстеразой

Структура ФОС позволяет им при взаимодействии с холинэстеразой имитировать реакционную способность ацетилхолина. Некоторые из ФОС (зарин, ДДВФ и др.) имитируют только эфирную часть молекулы медиатора. В молекулах этих веществ имеется группировка P - O, которая тоже поляризована, как и карбонильная группа C - O ацетилхолина.

Таким образом, можно представить, что взаимодействие таких ФОС с эстеразным участком фермента приводит к фосфорилированию серинового гидроксила холинэстеразы, по-видимому, по тому же механизму, по которому происходит его ацетилирование ацетилхолином. Взаимодействие зарина с активным центром холинэстеразы показано на рис. 6.1



**Рис.6.2. Взаимодействие зарина с холинэстеразой**

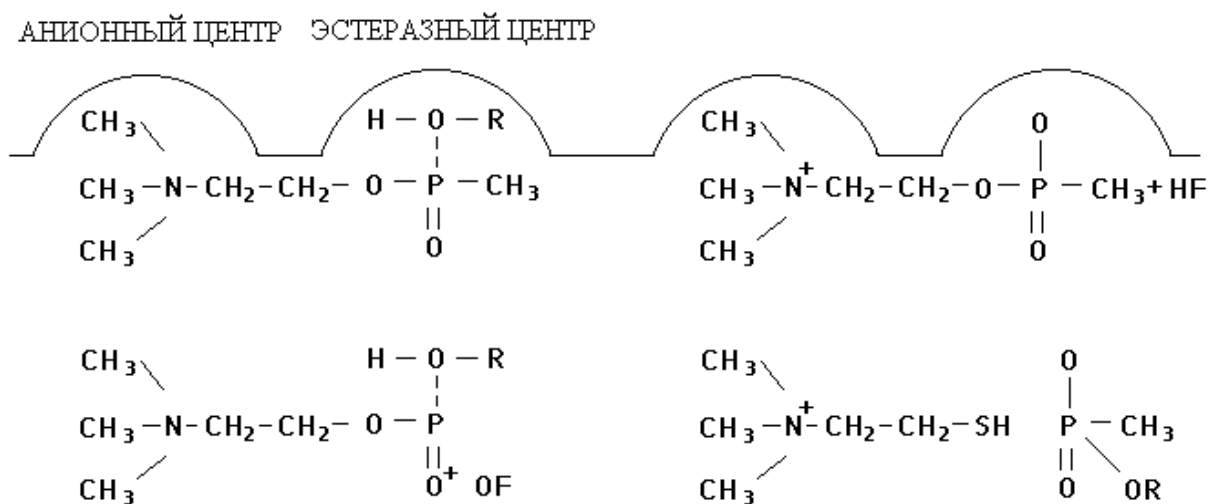
Другие ФОС (фосфорилхолины) могут имитировать как эфирную, так и катионную часть ацетилхолина. Это может быть проиллюстрировано схемой (рис. 6.3), на которой показано взаимодействие метилфторфосфорилхолина (1) и тиохолинового производного метилфосфоновой кислоты (2) с холинэстеразой. При этом с эстеразным центром реагирует фосфорсодержащая часть яда, а катионная головка взаимодействует с анионным центром фермента.

При образовании сорбционного фермент-ингибитор комплекса большую роль играет ион-ионное взаимодействие заряженной группы ингибитора с анионным центром холинэстеразы, подобно тому, как это взаимодействие имеет значение в реакции холинэстеразы с ацетилхолином или другим заряженным субстратом.

Принципиальное различие в действии ФОС и ацетилхолина состоит в том, что обратная реакция - дефосфорилирование - протекает исключительно медленно. В результате происходит "необратимое" ингибирование фермента.

Степень обратимости зависит от того, происходят или не происходят какие-либо изменения с ингибитором на ферменте.

Если ингибитор взаимодействует с холинэстеразой целой молекулой и при реакции его молекула не распадается, то после выхода из реакции, ингибитор полностью восстанавливает свою активность. Реакция обратима и может протекать в обе стороны. Взаимодействие таких ингибиторов (И) с ферментом (Ф) происходит в одну стадию: **И + Ф = ИФ.**



**Рис. 6.3. Взаимодействие фосфорилхолинов холинэстеразой**

Первичный комплекс ИФ образуется за счет слабого ионного и электростатического взаимодействия, а потому все обратимые ингибиторы являются к тому же короткодействующими.

Если вещество реагирует с холинэстеразой в две стадии:

$I + \Phi = IF - I \Phi$ , то во вторую стадию за счет превращения ингибитора на ферменте образуется новый комплекс  $I-\Phi$ , с установлением ковалентной связи между ферментом и фосфорным остатком ингибитора. Такие вещества являются необратимыми, поскольку после выхода из реакции они неактивны. Разница между обратимыми и необратимыми ингибиторами выявляется при способности ацетилхолина не только предупреждать, но и устранять ингибирование холинэстеразы конкурентными обратимыми препаратами в любой срок существования их комплекса с ферментами, в то время как торможение холинэстеразы обратимыми конкурентными ингибиторами предупреждается ацетилхолином, но устраняется лишь в первую стадию их взаимодействия.

Длительность действия антихолинэстеразных веществ определяется скоростью восстановления активности холинэстеразы, скоростью распада комплекса  $IF$  или  $I-\Phi$ . Постепенная утрата фермент-ингибиторным комплексом способности к диссоциации определяется как “старение” холинэстеразы. В основе механизмов старения лежит постепенное изменение конформации белковой структуры фосфорилированной холинэстеразы, сопровождающееся деалкилированием остатка ФОС на ферменте:

В опытах, в которых использовались ФОС с радиоактивной меткой, было показано, что скорость старения холинэстеразы совпадает со скоростью деалкилирования фосфорорганического остатка ингибитора на ферменте. Время полного старения фосфорилированной холинэстеразы колеблется от минут до нескольких суток и зависит от строения фосфорильного остатка на ферменте и свойств холинэстеразы. Вместе с этим необходимо учитывать возможность связывания ФОС не только с активными центрами холинэстеразы, но и с аллостерическими, локализованными вне активной поверхности.

С антихолинэстеразной теорией согласуются факты, свидетельствующие о существовании параллелизма между степенью угнетения холинэстеразы и токсичностью; степенью угнетения холинэстеразы различных органов и выраженностью соответствующих эффектов. Установленная в опытах *in vitro* и *in vivo* способность обратимых ингибиторов холинэстеразы (прозерина и эзерина) защищать холинэстеразу от последующего угнетения ФОС и предупреждать действие этих ядов на некоторые органы, также подтверждает, что ФОС и обратимые ингибиторы холинэстеразы конкурируют за одни и те же активные центры фермента. Наконец, способность реактиваторов холинэстеразы восстанавливать



активность угнетенного ФОС фермента и ослаблять выраженность токсического процесса может быть объяснена с позиции антихолинэстеразной теории действия ФОС.

В лабораторной практике при определении холинэстеразной активности крови для диагностики отравления ФОС, а также при индикации для обнаружения ядов в воде и пищевых продуктах используются различные методы определения активности холинэстеразы. По угнетению активности ацетилхолинэстеразы можно судить о степени тяжести поражения (табл.6.4).

Таблица 6.4

Классификация степени поражения по активности АХЭ

% активности АХЭ	Степень поражения
50%	Стертая
25-50%	Легкая
10-25%	Средняя
10% и менее	Тяжелая

### Неантихолинэстеразное действие

ФОС напрямую взаимодействует с холинорецептором. Взаимодействие АХ с ХР приводит к изменению конформации последнего, что и способствует открытию ионных каналцев, перераспределению ионов натрия и калия, деполяризации постсинаптической мембраны, генерированию и проведению нервного импульса по постсинаптическому волокну. Считается, что строение ХР сходно со строением АХЭ. Следовательно, механизмы воздействия веществ НПД на ХР и АХЭ также сходны. Поскольку фосфорилхолины взаимодействуют с ХР по двум активным центрам (анионному и эстератическому), то это вызывает изменение конформации ХР и открытие ионных каналцев, т.е. образованию нервного импульса, как это происходит при взаимодействии ХР с АХ.

Зарин взаимодействует с ХР только по эстератическому центру и при этом каналцы не открываются, следовательно, нервный импульс не генерируется. Таким образом, при воздействии на синапс фосфорилхолинов происходит следующее: в начальном периоде воздействия избыток АХ способствует сохранению АХЭ от необратимого угнетения, хотя часть ее сразу инактивируется Vx с потерей ею способности разрушать АХ. ХР оказываются под двойным воздействием: часть из них занята АХ, часть - фосфорилхолинами. Воздействие этих агентов открывает ионные каналцы, что приводит к генерации нервного импульса. Это усугубляется тем, что

инактивированная АХЭ не снимает с ХР АХ. Впрочем, если это происходит, то освободившийся от АХ ХР занимается Vx, что усугубляет эффект.

Роль зарина несколько иная: часть его блокирует свободную от АХ АХЭ и выключает ее из активного функционирования, часть - занимает свободные ХР, что, впрочем, не приводит к генерации нервного импульса. Таким образом, воздействие на синапс зарина оказывает менее выраженный эффект, чем такое же влияние фосфорилхолинов.

В процессе воздействия веществ ФОС на ХР развивается четыре явления:

1. Эти вещества оказывают холиномиметическое действие, т.е. возбуждающе действуют на ХР. Впрочем, это относится лишь к тем веществам, которые взаимодействуют с ХР по двум его активным центрам.
2. Облегчающее действие, которое заключается в усиленном освобождении АХ из пресинаптической мембраны и более активном его взаимодействием с ХР.
3. Сенсibiliзирующее действие - повышение чувствительности ХР к АХ и веществ НПД.
4. В терминальных стадиях поражения ФОС оказывают холинолитический эффект.

**К внесинаптическому действию** относятся следующие явления:

1. Эти вещества ингибируют ложные эстеразы (сыворотки крови, эритроцитов, печени).
2. Они блокируют протеолитические ферменты.
3. Они угнетают активность АТФ, в первую очередь в ЦНС.
4. Эти вещества повышают проницаемость мембран, активируя перекисное окисление липидов.
5. Они оказывают иммунодепрессивное действие, что приводит на вторые - третьи сутки к присоединению инфекционных осложнений со стороны органов дыхания.
6. При хронических интоксикациях они оказывают эмбриотоксическое и тератогенное действие за счет нарушения структуры ДНК.

Однако первый и второй эффекты можно рассматривать как положительное действие, снижающее общее количество попавшего в организм вещества, которое может оказать влияние на синапс. Таким образом, основное действие ФОС - это изменение активности нервной системы.

### **Патогенез интоксикации ФОС**

Для того чтобы представить развитие симптомов поражения, их причины, необходимо знать локализацию холинэргических систем в организме, локализацию синапсов, медиатором в которых является ацетилхолин (АХ).



Рис. 6.5. Локализация холинергических синапсов

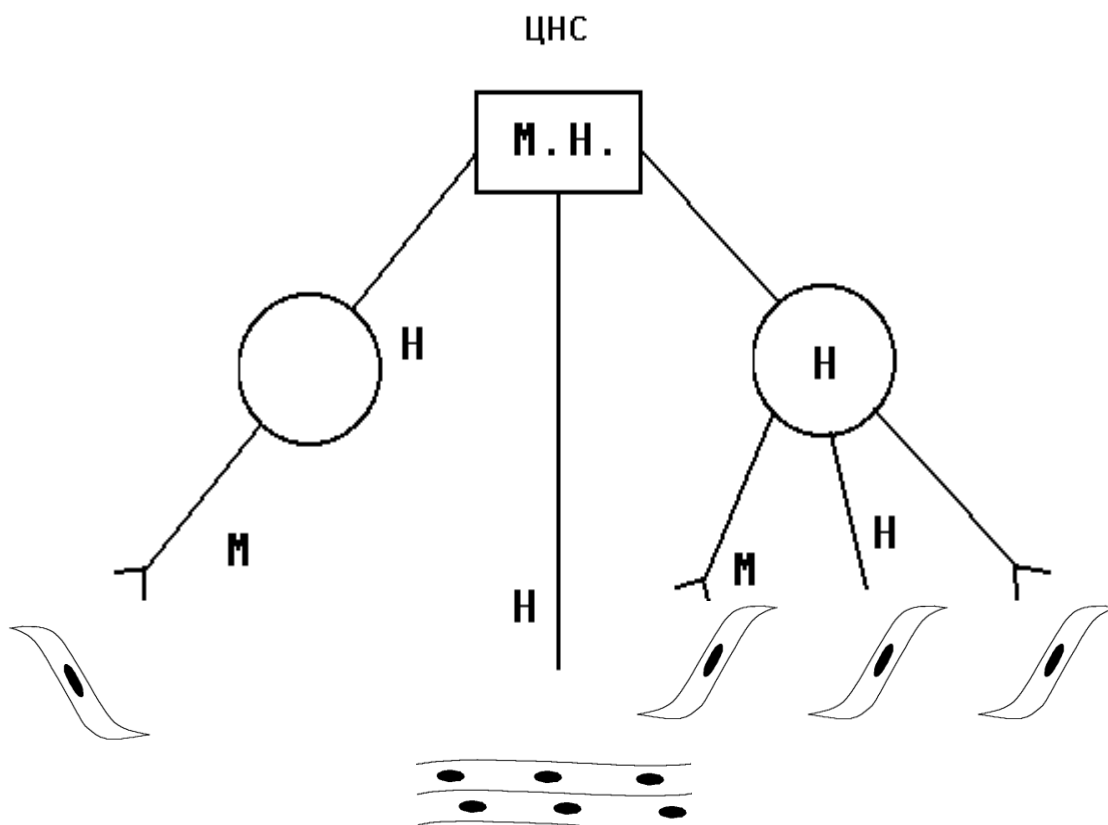


Рис. 6.6. Локализация холинергических синапсов

Ведущим звеном патогенеза являются нарушения функции ЦНС, гипоксия и расстройства кровообращения, которые взаимосвязаны и определяют цепной механизм развития патологического процесса. Непосредственной причиной смерти пораженных чаще всего является паралич дыхания. Он может развиваться в результате действия веществ НПД или в результате курареподобного действия яда (периферический паралич дыхания)

Таблица 6.4

Основные клинические синдромы отравления ФОС

Синдром	Симптомы	Механизм развития
<b>Поражение периферической нервной системы</b>		
Мускариноподобный “М”	Миоз, спазм accommodation, слезотечение, брадикардия, слюнотечение, рвота, понос, гиперперистальтика, бронхо-спазм, бронхорея, гипергидроз.	Усиленная деятельность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в области М-холинореактивных структур.
Никотиноподобный “Н”	Миофибрилляции, мышечная слабость (в т.ч. дыхательной мускулатуры), диплопия.	Воздействие в области Н-холинореактивных структур
<b>Поражения ЦНС</b>		
Психотический “П”	Напряженность, подавленность, двигательное возбуждение, чувство страха, эмоциональная неустойчивость, галлюцинации, потеря сознания.	Нарушение деятельности коры больших полушарий и ее взаимоотношений с подкоркой.
Экстрапирамидный “Э”	Тремор, мышечная ригидность, клонические и тонико-клонические субхореоидальные судороги.	Нарушение функций отдельных звеньев и всей экстрапирамидной системы

## Клиника поражения веществ ФОС

В клинике поражения веществами НПД можно выделить следующие степени, формы и варианты течения (таб.6.5):

Таблица 6.5.

Клиническая классификация отравлений ФОС

Степень поражения	Клиническая форма
Легкая	1.Миотическая 2.Диспноэтическая 3.Невротическая 4. Кардиальная 5.Абдоминальная
Средняя	1.Бронхоспастическая: а) с умеренно выраженным бронхоспазмом б) с непрерывно рецидивирующим бронхоспазмом 2.Психоневротическая
Тяжелая	1. Молниеносная: (5-15 минут) 2.Быстротекущая: (15-60 минут) 3.Замедленная: (3 часа)

Все ФОС вызывают почти одинаковую клинику поражения. Различные клинические формы поражения зависят главным образом от дозы и путей проникновения ОВ или АОХВ в организм.

**Ингаляционные** воздействия в зависимости от концентрации паров аэрозолей токсических агентов в воздухе, экспозиции и состояния организма бывают легкой, средней и тяжелой степени.

Поражения легкой степени развиваются при низких концентрациях ОВ (порядка 0,001 - 0, 00001 мг/л воздуха) и при коротких экспозициях. Первым симптомом поражения обычно является чувство стеснения в груди и сдавления в груди (загрудинный эффект). Через 5-7 минут появляется миоз: зрачки суживаются до величины булавочной головки (1-2 мм в диаметре) и не расширяются в темноте, что приводит к потере сумеречного зрения. Одновременно появляется спазм аккомодации: цилиарная мышца спастически сокращается, циннова связка расслабляется, хрусталик

становится более выпуклым, что приводит к нарушению аккомодации и снижению зрения вдаль. Наблюдаются неприятные ощущения в глазах, гиперемия склер, небольшое слезотечение, боль в глазницах. Отмечаются головная боль, слабость, может быть брадикардия или тахикардия, иногда тошнота, нервное возбуждение. Выделяют несколько форм поражения ФОС легкой степени - миотическая форма с преобладанием нарушения зрения, диспноэтическая форма, при которой кроме миоза характерны учащенное дыхание, легкая одышка, обильные выделения из носа, саливация; невротическая форма, сопровождающаяся головными болями, беспокойством, бессонницей, возбуждением или подавленным настроением, чувством тревоги и страха; кардиальная форма с явлениями коронаростазма и кардиалгии; абдоминальная форма, при которой появляются боли типа кишечной колики и диспепсические явления, тошнота, рвота. Симптомы поражения продолжаются в течение суток, через 2-5 суток наступает выздоровление. Такие пораженные, как правило, не нуждаются в госпитализации, они проходят амбулаторное лечение.

Поражения средней степени. При этом к вышеперечисленным симптомам присоединяется бронхоспазм: затрудняется дыхание, появляются приступы удушья, напоминающие бронхиальную астму. Одновременно отмечаются гиперсаливация, тошнота, часто рвота, могут быть боли в животе, понос. Появляются фебрильные подергивания мышц, тремор конечностей, лица и туловища, повышение сухожильных рефлексов. Часто бывают нервно-психические возбуждение, страх, эмоциональные нарушения, сильная головная боль, спутанность мышления, плохой сон с кошмарными сновидениями. Пульс уреженный, напряженный. Со стороны легких отмечаются явления острой эмфиземы. Приступы удушья вначале могут быть очень частыми и длительными, затем постепенно урежаются, но наблюдаются в течение 1-2 суток. Состояние пораженных бывает весьма тяжелым. Через 2-3 дня оно улучшается, однако в течение 1-2 недель наблюдаются нарушения невротического характера - головные боли, боли и неприятные ощущения в области сердца, неустойчивость пульса и артериального давления, бессонница, кошмарные сновидения, общая слабость, эмоциональная неустойчивость и другие симптомы. Такие пораженные требуют госпитального лечения. Опасность этого вида поражения заключается еще и в том, что в первые часы это может быть замедленная форма тяжелого поражения и в случае недостаточно энергичных мер лечения могут появиться судороги и даже наступить летальный исход. Симптомы поражения ЦНС усиливаются - заметны проявления галлюцинаторно-делириозного синдрома.

Поражения тяжелой степени. В клинике тяжелой степени поражения различают три периода состояния пораженного. В начальном периоде через несколько минут после воздействия ОВ состояние пораженного резко ухудшается. У него появляется миоз, затрудненное дыхание, резко выраженный бронхоспазм, приступы удушья, слюнотечение. Характерны

шумное дыхание, эмфизематозность легких, могут быть влажные хрипы вследствие бронхореи. Появляются фибриляции отдельных мышц, тремор конечностей. Со стороны ЖКТ могут быть спастические боли в животе, тошнота, рвота, иногда понос. Пульс чаще уреженный, АД повышено. Нарушается зрение вдаль. Заметно выражены слюнотечение и потливость. Через несколько минут все симптомы усиливаются, тремор приобретает общий характер, начинаются подергивания мимической мускулатуры, удушье сопровождается цианозом. Затем наступает потеря сознания и следующая судорожная стадия поражения. Пораженный падает, появляются сильнейшие тонико-клонические судороги всего тела. Приступы судорог могут повторяться очень часто. Во время судорог зрачки сужены, не реагируют на свет, изо рта выделяются пенная слюна и слизь. Дыхание судорожное, во время приступов очень слабое, в перерывах между судорогами - глубокое клопочущее. Кожные покровы и слизистые цианотичны. Пульс учащается, АД снижается, тоны сердца глухие. Частые и длительные приступы судорог являются неблагоприятным признаком. Судорожная стадия может длиться несколько минут и даже несколько часов.

В неблагоприятных случаях она переходит в паралитическую или коматозную стадию, при которой судороги ослабевают по частоте и силе, а затем прекращаются и развивается глубокая кома, свидетельствующая об угнетении нервной системы. Дыхание становится редким, аритмичным, развивается недостаточность дыхательной мускулатуры вследствие мионевральной блокады в синапсах. Все мышцы расслабляются, но иногда могут быть редкие судорожные подергивания. Цианоз резко усиливается, пульс становится редким, нитевидным. Наблюдается непроизвольное отхождение мочи и кала, снижается температура тела. Затем наступает паралич дыхательного центра. После остановки дыхания сердце продолжает работать в течение нескольких минут. Стадия клинической смерти может длиться также несколько минут. После остановки сердца в течение 3-5 минут могут наблюдаться подергивания отдельных мышц.

В случае благоприятного течения и после оказания медицинской помощи судороги прекращаются, восстанавливается сознание, состояние пораженного улучшается. Однако в течение 1-2 суток он является нетранспортабельным из-за резких нарушений дыхания, сердечно-сосудистой системы и выраженной слабости. Могут быть повторные приступы судорог, трудно восстанавливаются после резких нарушений жизненно важные функции организма. Полное выздоровление наступает через 3-8 недель.

Наиболее опасной является молниеносная форма поражения. Пораженные почти сразу теряют сознание, судорожная стадия кратковременна или совсем отсутствует, через 1-3 минуты наступает паралитическая стадия, а через 5-15 минут - смерть на поле боя (в очаге поражения). При тяжелом поражении заринном симптомы поражения могут развиваться в следующей последовательности: через 30 секунд - тяжесть в

груди, головокружение, расстройство координации движений; в течение 1 минуты - потеря сознания, прострация, максимальное сужение зрачков; до 5 минут - обильная саливация, мышечные подергивания, судороги, обтурация верхних дыхательных путей секретом и слюной, вялый паралич, резкое ослабление дыхания; до 5-15 минут - резкий цианоз, коллапс, остановка дыхания, смерть.

В клинике кожно-резорбтивных, комбинированных и пероральных поражений имеются некоторые особенности. Кожно-резорбтивные поражения могут быть следствием попадания капельно-жидких ОВ на открытые участки кожи и одежды, также следствием попадания аэрозолей ФОС и даже воздействия высоких концентраций паров ФОС. Наибольшую опасность в этом отношении представляют Vх, обладающие чрезвычайно высокой кожно-резорбтивной токсичностью. Всасывание ОВ через кожу происходит не сразу, поэтому отмечается скрытый период продолжительностью 10-30 минут, до 1 часа. Первый симптом поражения (если на пораженном был противогаз) - это обычно фибриллярные подергивания мышц в области проникновения ОВ. В дальнейшем появляется тремор мышц и все другие симптомы, которые появляются при ингаляционном поражении, миоз появится позже, в судорожной или паралитической стадии. Следует также отметить, что кожно-резорбтивные поражения труднее всего поддаются лечению, что можно объяснить всасыванием ОВ из подкожно-жировой клетчатки. Судорожная стадия может появиться через 1-3 часа после контакта с ОВ при кажущемся благоприятном течении поражения в первые часы.

При **комбинированных** поражениях, когда ФОС попадает в рану в виде капель или аэрозоля или вместе с осколком от химического боеприпаса, первым симптомом поражения является фибриллярные подергивания мышц в ране. Затем ОВ быстро всасываются из раны, и наступает общая интоксикация, аналогично кожно-резорбтивной форме поражения. Наиболее опасны некровоточащие раны и обширные ожоговые поверхности. Кровотечение смывает часть ОВ из раны, и поражение может быть более легкой степени (не смертельным). В случае благоприятного течения при попадании ФОС в рану, также, как и на коже, никаких воспалительных явлений не наблюдается и рана ничем не отличается от обычной.

**Пероральные** интоксикации развиваются вследствие употребления зараженных продуктов и воды. При этом через 15-20 минут появляются боли в области желудка, тошнота, рвота, понос, слюнотечение. Затем ОВ быстро всасывается и наступает общее отравление со всеми характерными симптомами. Прогноз при кожно-резорбтивных, комбинированных и пероральных поражениях всегда тяжелый, так как практически доза поступившего в организм ОВ всегда может быть смертельной.



## **Исходы, осложнения и последствия интоксикации**

При интоксикациях легкой и средней степени тяжести прогноз всегда благоприятный, наступает полное выздоровление, хотя при бронхоспастической форме с частыми и сильными приступами удушья требуется весьма энергичное лечение. В дальнейшем, в некоторых случаях возможны остаточные явления в течение 1-2 месяцев в виде раздражительности, снижения работоспособности, нарушения сна, повышенной эмоциональности, неприятных ощущений в области сердца и т.д.

В случае тяжелых интоксикаций, как показывают опыты на животных, самопроизвольное выздоровление бывает крайне редко. При запоздалом начале лечения прогноз становится сомнительным, а в случае первичного введения антидотов позднее 10 минут с начала судорог - весьма ненадежным. При своевременном и энергичном проведении лечебных мероприятий выздоровление протекает длительно. Могут быть осложнения: аспирационная пневмония, острые токсические психозы, парезы и параличи.

Пневмония при тяжелых поражениях может развиваться уже на 2-3 сутки. В течение первой недели опасным осложнением может стать острая сердечно-сосудистая недостаточность, возникающая внезапно, видимо, вследствие нарушений работы сердца и проводящей системы, коронарораспазма и нейроциркуляторной дистонии. Со стороны ЖКТ в течение нескольких недель наблюдаются диспепсические расстройства, снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в эпигастриальной области, нарушение секреторной и моторной функций. В дальнейшем могут быть остаточные явления и отдаленные последствия перенесенного тяжелого отравления ФОС. Эти последствия объясняются, по-видимому, патоморфологическими дегенеративными изменениями в нервной системе, сердце, паренхиматозных органах, вызванных коматозным состоянием. Вначале они могут быть следствием нарушения ацетилхолинового обмена и холинреактивных систем. Со стороны нервной системы последствия поражения могут иметь характер астеновегетативного синдрома, экстрапирамидных нарушений или токсической энцефалопатии.

Для астеновегетативного синдрома характерны общая слабость, головная боль, утомляемость, плохой сон иногда сонливость, снижение памяти и внимания, раздражительность, плаксивость, эмоциональная неустойчивость, стойкий красный дермографизм, снижение аппетита, диспепсические явления. Отмечаются боли в области сердца, приглушение тонов, лабильность пульса и АД, склонность к гипертензии, нарушения ЭКГ и нарушения проводимости миокарда. Отмечаются головокружения, могут быть обморочные состояния при вставании с постели и физическом напряжении.

Экстрапирамидные нарушения проявляются дискоординацией движений, атаксией, тремором конечностей и мышц других частей тела.

Наиболее тяжелым осложнением является токсическая энцефалопатия, при которой наблюдаются: психическая неполноценность, стойкая депрессия, напряженность, чувство страха, резкое ослабление памяти и внимания, головные боли и головокружения, резко выраженные экстрапирамидные нарушения, изменения рефлексов и другие проявления, ведущие к потере трудоспособности на длительное время.

Диагностика поражений основывается на характерных клинических признаках (миоз, саливация, затруднение дыхания, удушье, тремор, фибриляции мышц, судороги, нервно-психические нарушения и т.д.), необходимо также учитывать данные химической разведки о применении противником ФОС. Для уточнения диагноза в неясных случаях необходимо проводить анализ крови (сыворотки и эритроцитов) на активность холинэстеразы. Сильное угнетение активности фермента подтверждает диагноз поражения ФОС.

Хронические интоксикации и повторные поражения. У лиц, систематически работающих с ФОС, возможна хроническая интоксикация минимальными дозами веществ. При этом происходят явления кумуляции вследствие медленного восстановления активности холинэстеразы. Наиболее рано проявляются симптомы вегетативно-сосудистых нарушений (брадикардия, гипотензия, лабильность пульса и артериального давления, головные боли, утомляемость, нарушение сна и т.д.). Объективным признаком хронической интоксикации может быть снижение активности холинэстеразы сыворотки и, в особенности, ацетилхолинэстеразы эритроцитов. Эти исследования необходимо проводить систематически через каждые 3-6 месяцев одновременно с диспансерным наблюдением за этим работником.

В условиях массового поступления пораженных на этап медицинской эвакуации из химического очага одна из основных задач медицинской службы - быстрая и качественная дифференциальная диагностика степени интоксикации, так как только после этого возможно назначение адекватного лечения. Детальное обследование в этом случае невозможно из-за дефицита сил и времени. Поэтому целесообразно ориентироваться на наиболее яркие проявления клиники, заметные даже при беглом осмотре.

## **Фосфорорганические пестициды (ФОП)**

Применяются в сельском и лесном хозяйстве, в животноводстве, в быту с целью уничтожения различных вредителей и возбудителей болезней полезных растений, паразитов животных, а также уничтожения сорняков, в качестве дефолиантов и десикантов.

Среди ФОС имеются весьма активные инсектициды - средства для борьбы с насекомыми, применяемые при уничтожении клещей, фунгициды - для борьбы с возбудителями болезней растений, гербициды - для уничтожения сорной растительности, дефолианты - средства, вызывающие

опадание листьев и облегчающие созревание и машинную уборку некоторых культур, например, хлопчатника, десиканты - препараты, способствующие подсушиванию растений, родентициды (зооциды) - средства для борьбы с грызунами. ФОП подразделяются на препараты контактного, кишечного и фумигантного действия. Первые убивают насекомых при соприкосновении с их телом, вторые проникают в организм через пищеварительные органы, а третьи - через дыхательные пути. Некоторые из них являются инсектицидами смешанного типа. Кроме того, среди ФОП имеются препараты системного внутрирастительного действия, способные распространяться по сосудистой системе растений и делающие их на определенное время токсичными для сосущих вредителей.

По химическому строению ФОП можно разделить на следующие группы (таб.6.6)

Таблица 6.6.

Химическая классификация фосфорорганических пестицидов

№ п/п	Группа производных	Примеры	Формула
1.	фосфорной кислоты	ДДВФ (дихлофос) - контактный инсектицид	$(\text{CH}_3)_2\text{POCHCl}_2$
2	тиофосфорной кислоты	Метафос - контактный инсектицид	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{POCHNO}_2$
3	дитиофосфорной кислоты	Карбофос - инсектицид широкого спектра действия	
4	пирофосфорной кислоты	Тиопирофос - инсектицид	$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{POP}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$
5	фосфоновых кислот	Хлорофос - инсектицид широкого спектра	$  \begin{array}{c}  (\text{CH}_3\text{O})_2\text{P} - \text{CHCCl}_3 \\  \quad \quad \quad   \quad \quad   \\  \quad \quad \quad \text{O} \quad \text{OH}  \end{array}  $

ФОС, применяемые в качестве пестицидов, представляют собой либо твердые, либо прозрачные или желтовато-коричневые маслянистые жидкости. Многие из них имеют неприятный специфический запах. Большинство ФОП тяжелее воды, их плотность находится в пределах от 1,1 до 17. Многие ФОП хорошо растворимы в органических растворителях - кислоте, ацетоне, хлороформе и плохо растворимы в воде. Однако некоторые препараты (демуфос, хлорофос) растворяются в воде. Высокий коэффициент распределения большинства ФОП между маслом и водой обуславливает их проникновение через биологические мембраны,

хорошую резорбцию через неповрежденную кожу, проникновение в мозг через гематоэнцефалический барьер, способность подавлять активность не только внеклеточной, но и внутриклеточной ацетилхолинэстеразы. Большинство ФОП сравнительно быстро гидролизуются в щелочной среде, но могут быть весьма устойчивыми в нейтральной и слабокислой средах. Это обстоятельство может быть использовано для ускорения разрушения ФОП (применение щелочей). В кислых почвах или при наличии слабокислой среды в растениях и животных тканях некоторые ФОП могут длительное время сохраняться. Гидролиз ФОП ускоряется при повышении температуры, но даже при 30-40<sup>0</sup> в кислой среде некоторые из них могут сохраняться несколько месяцев.

По степени токсичности в соответствии с классификацией пестицидов ФОП могут быть разделены на четыре группы:

1. Сильнодействующие ядовитые вещества ( $LD_{50}$  - меньше 50 мг/кг).
2. Высокотоксичные вещества ( $LD_{50}$  - 50-200 мг/кг).
3. Вещества средней токсичности ( $LD_{50}$  - 200-1000 мг/кг).
4. Вещества малой токсичности ( $LD_{50}$  - более 1000 мг/кг).

АОХВ, относящиеся к первой группе, вызывают 86% отравлений, высокотоксические вещества - 6%, препараты средней токсичности - 2% и малотоксичные - 6% (при пероральном приеме ФОП). До сих пор из группы АОХВ в сельскохозяйственной практике находит применение всего лишь два препарата:

- 1) метафос, который выпускается в виде 20% эмульгирующего концентрата, 30% смачивающего порошка и 2,5% дуста и применяется для обработки садов, виноградников, полевых, овощебахчевых культур, а также зерновых, зернобобовых и табака;
- 2) октаметил, выпускаемый в виде 60% концентрата, эмульсии и используемый ограниченно только для опрыскивания шелковицы, причем ягоды запрещается употреблять в пищу.

Среди высокотоксичных ФОП в нашей стране в настоящее время сравнительно широко применяются метилмеркаптофос, ДДВФ, базудин, фталофос, бензофосфат. Все эти препараты- высокоактивные акарициды и инсектициды. Метилмеркаптофос до сих пор является основным препаратом для защиты хлопчатника от сосущих вредителей (паутинный клещ, тля и др.), это инсектицид и акарицид внутрирастительного и контактного действия.

Дихлофос (ДДВФ) - фосфорорганическое соединение, являющееся ингибитором холинэстеразы прямого действия. С 1961 года он производится в промышленных масштабах и применяется во всем мире как контактный и действующий через желудок инсектицид. Это соединение используется для защиты хранящихся продуктов и сельскохозяйственных культур (главным образом, в теплицах), а также для борьбы с внутренними и наружными

паразитами домашнего скота (гранулы импрегнированной смолы) и насекомыми в жилых домах, общественных зданиях и на открытых участках (в виде аэрозолей, разбрызгиваемых препаратов и импрегнированных полосок из целлюлозы, керамики или смолы). В настоящее время мировое производство дихлофоса достигает примерно 4 млн. кг в год. Дихлофос растворим в воде и смешивается с большинством органических растворителей и репеллентов.

Наиболее широкое применение в сельском, лесном хозяйстве, животноводстве и быту находят ФОП средней токсичности, хлорофос и метилнитрофос для обработки садов, виноградников, полевых, овощных и технических культур (хлорофос также применяется в животноводстве и быту), карбофос - для обработки табака и овощных культур (особенно в теплицах); трихлорметафос-3 - для обработки садов, виноградников, зерновых культур, сахарной свеклы, овощей, а также для борьбы с вредителями животноводства и бытовыми паразитами; сайфос (эффективный акарицид) - для обработки плодовых и овощных культур.

Список ФОП низкой токсичности весьма ограничен, однако среди этих препаратов имеются весьма перспективные. К ним, прежде всего, следует отнести препарат гардону (винилфосфат), используемый для борьбы с грызущими вредителями в садах, бромофос - для опрыскивания плодовых, овощных и ягодных культур.

По величине  $LD_{50}$  при кожной аппликации ФОП можно разделить на четыре группы:

1. Чрезвычайно-опасные ( $LD_{50}$  - менее 100 мг/кг).
2. Высокотоксичные ( $LD_{50}$  - 100-500 мг/кг).
3. Средней токсичности ( $LD_{50}$  - 500-2500 мг/кг).
4. Малотоксичные ( $LD_{50}$  - более 2500 мг/кг).

К первой группе относятся: димефокс, ТЭПФ, меркаптофос, М-74, тиофос, метафос; ко второй - базудин, корбикрон, ДДВФ, бензофосфат и др.; к третьей - фталофос, хлорофос, изофос, бромофос и др.; к четвертой - карбофос, галоксон, демуфос и др.

Для оценки опасности ФОП большое значение имеет их токсичность при ингаляционном поступлении в организм. Для оценки опасности ингаляционного отравления имеют значение величины летальных ( $CL_{50}$ ) и пороговых концентраций ( $LIM$ ) соответствующих аэрозолей.

Первый класс - наименьшие величины смертельных и пороговых концентраций имеют октаметил, метапрофос, ДДВФ. Это наиболее токсичные и опасные ФОП, которые могут вызвать острое смертельное отравление при поступлении аэрозолей и паров в органы дыхания - смертельные концентрации меньше 20 мг/куб.м.

Второй класс токсичности - трихлорметафос, фталофос, карбофос.  $CL_{50}$  этих препаратов находится в пределах от 20 до 100 мг/куб.м, а пороговые - от 3 до 30 мг/куб.м.

Третий класс - препараты, которые не вызывают отравления со смертельным исходом или отравление вызывается такими высокими концентрациями, которые не встречаются в практических условиях. Примеры таких веществ: фозалон, бромфос, дибром.

Четвертый класс - не вызывает признаков снижения активности холинэстеразы в концентрациях, встречающихся в реальной обстановке (демуфос, авенин и др.).

Современные стиральные порошки состоят из смеси различных веществ. Наиболее опасные из них фосфаты. Это не яды, а, наоборот, широко распространенные в природе вещества, необходимые растениям и животным. Ни люди, ни растения, ни животные не могут существовать без фосфора. Но в этом случае, как всегда, важна доза.

Фосфаты, попадающие в слишком большом количестве в водоемы вместе с дождевой водой, смывающей с полей фосфатные удобрения, или вместе со сточными водами, представляют собой большую опасность для природы. Они вызывают неудержимый рост нежелательных водных организмов. Эти организмы расходуют огромное количество кислорода, отчего нарушается биологическое равновесие водоема: из-за нехватки кислорода гибнет все живое, вода загнивает, образуется пахнущий сероводородом ил. В результате вода становится непригодной ни для человека, ни для животных. Гибель рыб ускоряет загнивание, так как на их трупах развиваются микроорганизмы, опять-таки потребляющие кислород. Согласно оценкам - 50% фосфатов, загрязняющих наши воды, попадают туда из "средств" для стирки и чистки, 35% - из других источников и 17% - из сельскохозяйственных удобрений.

### **Профилактика поражения ФОС**

1. Применение профилактического антидота-препарата П-10М по 2 таблетки за 30-40 мин. до возможного воздействия ФОС.

2. Использование средств индивидуальной защиты органов дыхания и кожи.

3. Проведение частичной санитарной обработки жидкостью индивидуального противохимического пакета.

### **Антидотная и симптоматическая терапия при воздействии ФОС**

Антидотной терапии уделяется основное внимание в оказании медицинской помощи пораженным ФОС. Без проведения адекватной антидотной терапии спасти и вылечить пораженного невозможно. Поскольку ведущие патологические процессы происходят в синапсах, то и антидотная терапия направлена на нормализацию проведения нервных импульсов в них.

Можно предложить следующие возможные пути антидотной терапии (таб.6.7).

Таблица 6.7

### Основные пути антидотной терапии интоксикаций ФОС

Пути воздействия	Препараты
1. Блокада м- холинореактивных Систем. 2. Реактивация холинэстеразы. 3. Защита холинэстеразы от не- Обратимого угнетения ФОС. 4. Возмещение холинэстеразы. 5. Усиление биосинтеза ХЭ. Подавление синтеза и освобождения АХ. 6. Ускорение гидролиза ФОС.	1.Афин, атропин 2.Дипироксим, карбоксим 3.Ингибиторы АХЭ обратимого действия- прозерин,галантамин,аминостигмин 4.Препараты АХЭ 5.Производные дифенилгликолятов, гемихолиний, морин. 6.Хлорированные углеводороды

Занимая место на рецепторе (блокируя рецептор), холинолитики препятствуют взаимодействию ацетилхолина и рецептора с фосфорорганическим веществом и, тем самым, препятствуют проведению нервного импульса.

Как известно, холинолитики подразделяются на препараты периферического и центрального действия и, кроме того, на М-, Н, М-Н - холинолитики. Периферические холинолитики устраняют перевозбуждение холинореактивных систем в органах и тканях, они эффективны для устранения гиперсаливации, бронхоспазма, бронхореи и миоза, брадикардии и других симптомов мускариноподобного действия ядов. Центральные холинолитики, помимо периферического действия, оказывают действие на центральную нервную систему, что ведет к устранению клонико-тонических судорог, тяжелых расстройств дыхания и сердечно-сосудистых нарушений.

Антидотом первой и доврачебной помощи является препарат “**афин**”, расфасованный в шприц-тюбики по 1 мл. В своем составе афин содержит холинолитики и феназепам. Применение: при легкой степени по 1 шприц-тюбику внутримышечно, при средней и тяжелой степени - 2 шприц-тюбика одновременно. Суточная доза не может превышать 10 шприц-тюбиков. Несмотря на свой состав, афин не относится к группе лечебных антидотов. Его следует рассматривать как средство спасения жизни пораженного, а наличие в его составе феназепама предполагает достаточно серьезные показания для его введения - кома, выраженная одышка, судорожный синдром, миоз. Введение афина без наличия явных признаков поражения ФОС может привести к существенному снижению бое- и трудоспособности и

выраженным психомоторным реакциям, при проявлении которых понадобится проведение специальных изоляционно-ограничительных мероприятий.

В стадии внедрения находится препарат АЛ-85, состоящий из набора холинолитиков и отечественного реактиватора АХЭ - карбоксима. АЛ-85 будет выпускаться в шприц-тюбиках по 1 мл или в автоинъекторах.

В аптечках индивидуальных гражданской обороны заложен таблетированный препарат «**тарен**», обладающий профилактическими и лечебными свойствами, но последние он проявляет лишь при оказании первой помощи.

В качестве лечебных антидотов рассматриваются два табельных препарата - м - холинолитик атропин и дипироксим. **Атропина сульфат** - врачебный антидот веществ НПД. Атропин относится к м-холинолитикам периферического действия, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Пути введения - внутримышечный и внутривенный. Форма выпуска - ампулы по 1 мл 0,1 % раствора.

Доза препарата зависит от степени поражения:

а) при легкой степени поражения - 1-2 мл 0,1% раствора внутримышечно с интервалом в 20 минут до создания у пораженного легкой степени переатропинизации, до 8-12 мл/сут;

б) при средней степени поражения - 2-4 мл 0,1% раствора внутримышечно или внутривенно с интервалом 20 минут до появления симптомов легкой переатропинизации, которую поддерживают не менее 24 часов, до 12-24 мл/сут;

в) при тяжелой степени поражения - 4-6 мл 0,1% раствора внутривенно. В том случае, если симптомы поражения не снялись, продолжают введение препарата по 2 мл через 3-8 минут до наступления симптомов легкой степени переатропинизации, которую поддерживают не менее 24 часов, до 24-48 мл/сут.

Симптомы легкой переатропинизации: сухость во рту, небольшое затруднение при глотании, ощущение жара, легкая тахикардия (110 ударов в минуту), отрыжка, небольшое расширение зрачка с сохраненной реакцией на свет, неясное зрение, небольшая задержка при мочеиспускании, небольшая сонливость, нарушение памяти, заторможенность двигательной активности.

Вся другая симптоматика, по выраженности превышающая симптомы легкой переатропинизации, должна расцениваться как патологическое состояние и подвергаться специфическому лечению галантамином.

Единственным противопоказанием применения атропина может считаться тахикардия 110 и более уд. в мин. вследствие вероятности развития фибрилляции желудочков. Тактика применения атропина в этом случае будет рассмотрена ниже.

**Дипироксим** - реактиватор холинэстеразы периферического действия, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, не восстанавливает



активность холинэстеразы ЦНС. Выпускается в виде 15% раствора в ампулах по 1 мл. Вводится: подкожно, внутримышечно, внутривенно, в корень языка. Лучшие сроки введения препарата для лечения пораженных веществами типа ФОС - первые 2 часа после поражения, но назначение целесообразно в течение первых двух суток после поражения.

Порядок применения:

- \* При легкой степени поражения - не применяется.
- \* При средней степени - по 2-4 мл 2-3 раза в первые и вторые сутки кратно, с суточной дозой не более 10 мл.
- \* При тяжелой степени поражения - 4-6 мл в первые и вторые сутки кратно, но не более 10 мл в сутки.

При использовании препарата в более поздние сроки поражения (позднее первых двух суток с момента поражения) появляются токсические эффекты - гепатопатии, нарушения внутрисердечной проводимости. В настоящее время в качестве перспективного реактиватора ацетилхолинэстеразы рассматривается препарат "Карбоксим".

Применение атропина и дипироксима при средней и тяжелой степенях поражения ФОС должно быть обязательно сочетанным.

При тахикардии 110 и более ударов в минуту рекомендована следующая тактика лечения пораженных - применением дипироксима и проведением симптоматической терапии (см. ниже) добиваются снижения частоты сердечных сокращений до приемлемых показателей, и только после этого вводят атропин, ориентируясь на величину ЧСС. Однако, в практике может возникнуть ситуация, когда дипироксима может просто не оказаться в наличии (учитывая то, что он поступает на снабжение, в основном, только лишь на "НЗ" Министерства Обороны). В этом случае представляется возможным следующая тактика лечения пораженных - одновременное введение препаратов, способствующих купированию экстремальной тахикардии и совместное с этим применение атропина в указанных дозировках, дополняя это мощной патогенетической терапией с внутривенной инфузией препаратов.

В качестве профилактического антидота применяется препарат **П-10М**, состоящий из ионно-обменной смолы и препарата аминостигмина. Механизм его действия заключается в обратимом ингибировании ацетилхолинэстеразы и защите ее от необратимого угнетения веществ НПД и сорбции на ионно-обменную смолу попавших в организм ФОС (аминостигмин, входящий в состав П-10М, является ингибитором АХЭ обратимого действия, тем самым защищая ее от воздействия веществ НПД). Применяется по две таблетки за 30-40-мин до возможного воздействия ФОС.

В процессе воздействия ФОС на организм развиваются четыре основных клинических синдрома, определяющих следующие направления симптоматической терапии:

1. Психотический синдром. Таких пораженных следует рассматривать как опасных для себя и окружающих. В очаге они требуют фиксации к

носилкам, а, начиная с этапа первой врачебной помощи, направляются в психоизолятор, где и проводятся им все лечебные мероприятия. В качестве средства симптоматической терапии используют табельный нейролептик феназепам. Его вводят внутримышечно в дозе от 1 до 3 мл. 1% раствора.

2. Острая дыхательная недостаточность. В качестве симптоматических мероприятий показаны:

- Ингаляции кислородно-воздушной смеси до купирования бронхоспазма с содержанием кислорода примерно 60 %.
- Введение эфедрина и эуфилина для снятия бронхоспазма и бронхореи в общетерапевтических дозировках.

3. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Симптомы ее купируются по общетерапевтическим принципам.

4. Судорожный синдром. В качестве симптоматического средства вводят 1 % феназепам в дозе от 1 до 3 мл.

Воздействие всех ФОС на организм принципиально не отличается, все зависит от количества вещества и пути его поступления. Любые ОВ и АОХВ при поступлении их в организм в сравнимых концентрациях при одинаковых путях поступления вызывают развитие сходной клиники интоксикации и, соответственно, требуют одинакового подхода при лечении возникших патологических изменений.

### **Производные карбаминовой кислоты.**

После обнаружения антихолинэстеразных свойств эзерина было синтезировано и изучено большое число соединений с целью выяснить, какой химической группировке обязан эзерин своей способностью угнетать ХЭ. Оказалось, что определяющую роль играет карбаминовая группа, так как соответствующие фенолы, получающиеся при гидролизе карбаминовых эфиров, были лишены антихолинэстеразных свойств.

Благодаря способности угнетать активность АХЭ в нервной системе производные карбаминовой кислоты являются высокоэффективными инсектицидами. К ним относятся ариловые эфиры М-карбаминовой кислоты.

В течение многих лет считалось, что карбаматы вызывают обратимое ингибирование ХЭ. В дальнейшем было показано, что вещества этого типа реагируют с ХЭ подобно ФОС — в две стадии с установлением ковалентной связи. Следует учитывать, что реакции ацилирования белковых молекул протекают по смешанному типу, когда инактивация рецепторов обусловлена присутствием в них не целых молекул, а их осколков (частей). Поэтому степень антихолинэстеразного действия в данном случае зависит от прочности образовавшихся комплексов. Безусловно, фосфорилированная ХЭ выходит из строя на более длительные сроки по сравнению с карбамилированной. Однако в обоих случаях образуется промежуточный комплекс, а затем ацилированный энзим с расщеплением ингибитора; с ферментом связывается в первом случае

фосфорильная, а во втором — карбамильная группа. Скорость восстановления исходной активности фермента, ингибированного карбамидами, определяется соответственно скоростью гидролиза карбамилированного фермента, которая зависит от строения ингибитора. Карбамилированные эстеразы гидролизуются значительно быстрее, чем фосфорилированные. Однако в том и другом случае первоначальная молекула ингибитора уже не восстанавливается, так что реакция является необратимой.

Как правило, метилкарбаматы угнетают активность ХЭ в 5—10 раз сильнее, чем диметилкарбаматы. Так, для всех производных диметилкарбаминовой кислоты активность ХЭ восстанавливается наполовину за 27—30 мин, для производных метилкарбаминовой кислоты — за 45—50 мин. В то же время для бисчетвертичных карбаматов это время достигает 1400—2300 мин, что говорит о необратимости процесса.

Перспективной группой карбаматов инсектицидного действия с резко выраженными холинергическими свойствами являются метилкарбаматы различных оксимов: аддикарб, метомил, карбарил, пиримикарб, бутикарб. Эти препараты в токсичных дозах ингибируют активность фермента в различных тканях на 60—80 % уже в первые 10—15 мин после введения. При этом аккумуляция АХ в нервно-мышечных синапсах определяет появление симптомов интоксикации со стороны нервной системы и прямо пропорциональна их антихолинэстеразной активности.

**Токсичность, кинетика, метаболизм.** Острая токсичность различных карбаматов варьирует от высокотоксичных до слаботоксичных и практически нетоксичных.

Нафтиловые (севин и др.) и крезилловые (дикрезил и др.) эфиры метилкарбаминовой кислоты менее токсичны, чем производные метил- и диметилкарбаминовых кислот, в молекуле которых содержатся гетероциклические радикалы (пиролан и др.).

Острая перкутанная токсичность карбаматов характеризуется в основном слабой и средней выраженностью. Исключение составляет высокоопасный препарат алдикарб.

Карбаматы легко проникают через неповрежденную кожу, слизистые оболочки, дыхательные пути и пищеварительный тракт. Как правило, метаболиты менее токсичны по сравнению с исходным карбаматом.

## **Конвульсанты, действующие на ГАМК-реактивные синапсы.**

### **Ингибиторы синтеза ГАМК**

**Гидразин**  $\text{NH}_2\text{-NH}_2$  - бесцветная жидкость с температурой кипения  $+113,5^\circ\text{C}$ . Хорошо растворим в воде, водные растворы обладают щелочными свойствами. Гидразин взрывоопасен. Сильный восстановитель. Поступает в организм перкутанно и ингаляционно. ПДК в воздухе рабочей зоны - 0,0001 мг/л.  $\text{CL}_{50}=0,4$  мг/л.

В биохимическом механизме действия гидразинов специфичным считается реакция с витамином В<sub>6</sub>. Витамин В<sub>6</sub> в виде

пиридоксальфосфата является коферментом декарбоксилаз, монооксидаз, трансаминаз. В ткани мозга важную роль играет глутаматдекарбоксилаза, под действием которой из аминокислоты глутамина путем отщепления CO образуются гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), оказывающая тормозящее действие на ЦНС.

Угнетение моноаминооксидаз приводит к накоплению серотонина и норадреналина. Таким образом, уменьшение содержания ГАМК и повышенное содержание катехоламинов может стать причиной нейротоксического действия гидразином.

В патогенезе отравления имеет также значение поражение печени, нарушение обмена веществ.

Местное действие гидразина проявляется в виде раздражения слизистых глаз и органов дыхания с последующими явлениями воспаления, ТОЛ, присоединения инфекции. Развитие ТОЛ (при высоких концентрациях паров гидразина) возникает после скрытого периода продолжительностью несколько часов.

При тяжелых острых отравлениях на первый план выступают явления резорбтивного действия с преимущественным поражением нервной и сердечно-сосудистой систем: беспокойство, возбуждение, брадикардия, предсердно-желудочковая блокада, коллапс, миастения, тонико-клонические судороги, опистотонус, а затем парезы и параличи. Наблюдаются также тошнота, рвота и понос. Клиника резорбтивного действия при тяжелых поражениях развивается быстро, уже через 15-20 минут могут возникнуть судороги.

При хронических интоксикациях наиболее ранними симптомами являются функциональные нарушения со стороны печени, вегетативные нарушения и воспалительные изменения слизистых оболочек.

#### **ГАМК-литики.**

##### **Норборнан**

Один из самых токсичных синтетических конвульсантов. Вещество синтезировано в начале 80-х годов в США. Кристаллическое вещество, растворимое в воде, оказывает эффект при всех способах введения. Видовая чувствительность к норборнану выражена слабо и составляет в среднем 0,07 - 0,2 мг/кг. Токсикокинетика вещества не изучена.

Интоксикация характеризуется растянутой во времени клиникой поражения, что отличает её от клиники поражения лабораторных животных другими ГАМК-литиками. Так, при подкожном введении крысам смертельной дозы норборнана, скрытый период составляет около 1,5 часов, судорожный - до 4 часов, продолжительность жизни отравленных животных - более 6 часов (для сравнения, аналогичные токсикодинамические характеристики пикротоксина составляют, соответственно: 0,5 часа; 0,5 часа и 1 час). Судорожный период характеризуется волнообразным течением. Приступы клонико-тонических судорог сменяются периодами ремиссии.

По существующим представлениям норборнан - избирательный блокатор хлор-ионофоров ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов. Фенобарбитал препятствует развитию судорог, вызываемых норборнаном. Производные бензодиазепаина малоэффективны.

### **Бициклические фосфорорганические соединения (БЦФ)**

В 1973 году исследовалась группа бициклических фосфорорганических соединений, не обладающих антихолинэстеразной активностью, но вызывающих приступ судорог и гибель экспериментальных животных при введении в малых дозах. Биологически активные вещества такого строения относятся к бициклофосфатам, бициклофосфотионатам и бициклофосфитам. Токсикокинетика веществ не изучена. Считается, что БЦФ - неконкурентные антагонисты ГАМК. Их токсичность обусловлена блокадой хлор-ионных ГАМК-рецепторов.

Токсичность веществ зависит от строения радикалов и для некоторых представителей, при внутрибрюшинном способе введения, ЛД<sub>50</sub> составляет около 1 мг/кг массы экспериментального животного.

### **Токсины, имеющие военное значение.**

Вещества, блокирующие высвобождения ГАМК из нервных окончаний С действием на пресинаптические ГАМК-ергические структуры связывают судорожную активность тетанотоксина.

**Тетанотоксин** продуцируется анаэробными бактериями *Clostridium tetani*. Это белок, состоящий из двух субъединиц с молекулярной массой 100000 и 50000 дальтон. Неустойчив при нагревании. Для людей смертельная одноразовая доза токсина составляет 0,2 - 0,3 мг.

После действия токсина скрытый период может продолжаться в течение нескольких суток. Вслед за общими проявлениями недомогания развивается тризм жевательной мускулатуры, а затем и других групп мышц. Смерть наступает от остановки дыхания в результате тонического сокращения дыхательной мускулатуры. У млекопитающих токсин также вызывает приступы тонических судорог. Установлено, что при этом блокируется выброс тормозных нейромедиаторов ГАМК и глицина пресинаптическими структурами.

Вещество с помощью механизма ретроградного аксонального тока по волокнам нервных стволов проникает в ЦНС. Имеются доказательства способности токсина к транссинаптической миграции. Гематоэнцефалический барьер для тетанотоксина не проницаем.

Механизм действия вещества изучен недостаточно. В ряде исследований показано наличие в нервных окончаниях специфических сайтов связывания токсина. Эти структуры представляют собой ганглиозиды или углеводные комплексы, близкие по строению ганглиозидам. Сиаловая кислота, как полагают, - важнейший компонент этих сайтов. Тетанотоксин не

связывается с ненейрональными клеточными мембранами и в этом одна из причин его высокой токсичности. Структурно рецептор тетанотоксина вероятно напоминает рецептор тиреотропина. Токсин способен связываться с препаратом мембран, приготовленных из ткани щитовидной железы, при этом тиреотропин блокирует это связывание. Вместе с тем *in vivo* гормон потенцирует связывание токсина мембранами нервных клеток.

### **Ботулотоксин**

Ботулотоксин - белок, продуцируемый микроорганизмами *Clostridium botulinum*. Эти бактерии развиваются в белковой среде (в анаэробных условиях) и порой являются причиной массовых пищевых отравлений, при использовании испорченных консервов, копченостей, грибов и т.д. (ботулизм). Ботулотоксин - табельное отравляющее вещество армии США.

В настоящее время известно более 8 серологических типов токсина: А, В, С, D, Е, F и т.д., близких по структуре и токсической активности. Ботулотоксин представляет собой протеины с молекулярной массой 150000, состоящие из двух субъединиц (МВ 100000 и 50000), не обладающие протеолитической, фосфолипазной или иной ферментативной активностью. Токсины выделены в кристаллической форме. В водных растворах частично гидролизуются, но токсичность раствора при этом не теряется. Вещество устойчиво к кипячению в течение часа.

Смертельная доза токсина для человека составляет около 5 нг/кг массы.

Вещество проникает в организм через желудочно-кишечный тракт с зараженной водой и пищей, а при применении его в виде аэрозоля и через органы дыхания.

При исследовании судьбы токсиканта в организме установлено, что он избирательно захватывается нервными терминалиями холинэргических волокон; часть введенного токсина путем ретроградного аксонального тока транспортируется в тела нервных клеток.

Клиника ботулизма развивается спустя несколько часов после действия яда (до 36). Первые симптомы интоксикации, это сочетание вегетативных реакций (тошнота, рвота, слюнотечение) и признаков общего недомогания (головная боль, головокружение, боли в конечностях). Позже нарушается функция слюнных и потовых желез, аккомодация органа зрения, расширяются зрачки. Основным проявлением интоксикации является постепенно развивающийся паралич поперечно-полосатой мускулатуры. Процесс начинается с глазодвигательной группы мышц. Ранним признаком отравления является диплопия. Позже присоединяется паралич мышц глотки, пищевода (нарушение глотания) и других мышечных групп. Токсический процесс постепенно нарастает. Иногда лишь на 10 сутки и в более поздние сроки может наступить смерть от паралича дыхательной мускулатуры и асфиксии. Летальность при отравлении ботулотоксином составляет от 15 до 30%, а при несвоевременном оказании помощи (введение

антиботулинической сыворотки, перевод пострадавшего на искусственную вентиляцию легких и т.д.) может достигать 90%.

Ботулотоксин избирательно блокирует высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах. В опытах *in vitro* установлено, что действие ботулотоксина приводит к угнетению как спонтанного, так и вызванного выброса нейромедиатора. Чувствительность постсинаптического рецептора к ацетилхолину не изменяется. Блокада передачи сигнала не сопровождается вмешательством токсиканта в процессы синтеза и хранения ацетилхолина. Чем выше нервная активность, тем быстрее происходит развитие интоксикации.

Действие вещества продолжительно, до нескольких недель, и потому характер взаимодействия токсина с пресинаптическими структурами-мишенями можно рассматривать как необратимое. Полагают, что восстановление нормальной иннервации мышц происходит в результате формирования новых синаптических контактов.

Периоду клинических проявлений предшествует скрытый период, во время которого и происходит связывание токсиканта с нервными окончаниями. Выделяют четыре периода действия токсина на синапс:

- связывание с плазматической мембраной холинергических нервных окончаний;
- интернализации токсина путем эндоцитоза;
- проникновение в цитозоль синапса при участии рН-зависимой транслоказы;
- внутриклеточное расщепление токсина под влиянием металл-зависимых эндопротеаз с высвобождением действующей части белковой молекулы.

Молекулярный механизм действия токсина до настоящего времени не выяснен.

### **Блокаторы ионных каналов**

В строгом смысле слова вещества этой группы не относятся к "чистым" нейротоксикантам, поскольку, блокируя ионные каналы, действуют на возбудимые мембраны всех типов клеток организма: нервных, мышечных, железистых. Порой не возможно решить, поражение какой из структур является ведущим в патогенезе острой интоксикации. Тем не менее, внешние признаки тяжелого поражения очень напоминают действие кураре, традиционно относимого к группе нейротоксикантов. И хотя механизм действия веществ совершенно иной, представляется целесообразным рассмотреть их свойства в данном разделе. Достаточно хорошо изученными представителями группы являются сакситоксин и тетродотоксин.

### **Сакситоксин**

В 1957 году удалось выделить и изучить свойства так называемого "паралитического яда моллюсков" - одного из наиболее токсичных веществ небелковой природы. По названию одного из моллюсков, употребляемых в пищу, из ткани которого токсикант также выделялся (*Saxidomus*), вещество

получило название сакситоксин. Позже было установлено, что в организм моллюсков сакситоксин поступает с одноклеточными животными вида *Coryaulax catenella*, являющимися для них продуктом питания. Целый ряд моллюсков, съедобных в обычных условиях, в случае массового размножения этих простейших, в больших количествах накапливают в своих тканях токсин, который для них практически безвреден, становясь ядовитыми.

Сине-зелёные водоросли пресноводных водоемов также синтезируют сакситоксин. Имели место случаи отравления скота водой, зараженной этими водорослями.

Пути биосинтеза сакситоксина в организме одноклеточных не изучены. Установлено, что количество вырабатываемого вещества колеблется в очень широких пределах и зависит от географического региона, времени года и других условий.

Сакситоксин - аморфный, хорошо растворимый в воде, спирте, метаноле, ацетоне порошок. В 60х - 70х годах свойства сакситоксина активно изучались военным ведомством США. Химическое строение представлено на рисунке. Молекулы сакситоксина, выделенные из разных источников, не полностью идентичны.

Смертельная доза сакситоксина для человека составляет по разным данным 0,004 - 0,01 мг/кг. Вещество быстро абсорбируется в кишечнике и столь же быстро выводится из организма с мочой. Детально токсикокинетика токсиканта не изучена. Дискуссионным остается вопрос о способности вещества проникать через гематоэнцефалический барьер.

Выделяют три варианта течения отравления сакситоксином: гастро-энтеральный, аллергический, паралитический. Аллергическая (эритематозная) форма отравления появляется у отдельных лиц с повышенной чувствительностью к токсину. Типичной является паралитическая форма.

Обычно симптомы появляются в течение 30 минут после поступления вещества в организм. Первыми признаками поражения являются парестезии в области рта, губ, языка, десен, распространяющиеся на область шеи, конечности. Ощущение покалывания, жжения сменяются онемением. Позже присоединяется атаксия, возникает ощущение невесомости тела. При тяжелой интоксикации появляются признаки бульбарных нарушений: затруднение глотания, речи (иногда - афония), изменение ширины зрачка, временное нарушение зрения. Смерть наступает через 1 - 24 часа от паралича дыхательной мускулатуры и асфиксии.

Специфических средств терапии нет. Целесообразно перевести пострадавшего на искусственную вентиляцию легких. В случае сохранения жизни прогноз благоприятный: выздоровление бывает быстрым и полным.

Место токсического действия сакситоксина - возбудимые мембраны нервных клеток и миоцитов, причем до конца не определено, какие из структур являются более чувствительными. Развивающееся снижение



артериального давления связывают с блокадой проведения нервных импульсов по симпатическим нервным волокнам, параличом гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Токсический эффект на возбудимые мембраны сакситоксин оказывает только при экстрацеллюлярной аппликации. Установлено, что вещество образует обратимый комплекс с белками электровозбудимых натриевых каналов мембран, полностью блокируя при этом вхождение иона внутрь клетки. Тем самым подавляется генерация потенциала действия. Полагают, что взаимодействие осуществляется за счет группы гуанидина, содержащейся в структуре токсиканта.

### **Тетродотоксин**

Тетродотоксин обнаружен в тканях целого ряда живых существ, среди которых рыбы (более 70 видов, в том числе семейства Tetrodontidae - четырехзубообразные), лягушки (3 вида), моллюски (1 вид). В Японии, где представитель четырехзубообразных, рыба Фугу, является деликатесом, десятки людей ежегодно отравляются в результате неумелого приготовления блюда.

Вещество выделено в чистом виде, структура его изучена. Это бесцветный порошок хорошо растворимый в воде. Раствор стабилен при комнатной температуре. Молекулярная масса - 319,3.

Независимо от способа поступления в организм симптомы отравления практически одинаковы. Спустя 10 - 45 минут появляется тошнота, рвота, боли в животе, понос, парестезии губ, языка, слизистой полости рта. Покальвание, ощущение жжения кожи конечностей - ранние признаки развивающегося паралича. Позже развивается бледность кожных покровов, беспокойство, общая слабость, онемение конечностей. Зрачок сначала сужен, затем расширяется; в тяжелых случаях взгляд фиксирован, зрачковый и корнеальный рефлекс отсутствуют, нарастают брадикардия и гипотензия, отмечаются гиперсаливация, профузная потливость, понижение температуры тела. Дыхание учащается, становится поверхностным, развивается цианоз губ и конечностей. Иногда на коже и слизистых образуются пузыри. Двигательные расстройства проявляются все отчетливее: появляются подергивания отдельных групп мышц, тремор, координация движений нарушается. Относительно рано в процесс вовлекаются мышцы гортани и глотки, развивается афония. Сознание, как правило, сохраняется весь период интоксикации. Постепенно развивающийся паралич охватывает все большие группы мышц. Смерть наступает от паралича дыхательной мускулатуры и асфиксии в течение 6 - 24 часов от начала интоксикации. Если больной выживает в течение последующих суток, наступает практически полная нормализация состояния, как правило, без отдаленных последствий. Специфических противоядий нет. Рекомендуются перевод пострадавшего на искусственное дыхание.

Исчерпывающих данных о причинах развивающихся эффектов нет. Так, по мнению одних исследователей остановка дыхания является

следствием действия токсина на нейроны дыхательного центра, другие полагают, что основным является нарушение проведения нервного импульса по дыхательным нервам или возбудимости дыхательных мышц. Вероятно, последнее представление справедливо, поскольку электровозбудимость диафрагмы блокируется меньшими дозами токсиканта, чем проведение нервного импульса по диафрагмальному нерву.

Показано, что гипотензивное действие тетродотоксина может быть обусловлено прогрессивным параличом мышц кровеносных сосудов и нарушением распространения нервного импульса по вазомоторным нервам.

Многие явления (атаксия, головокружение, нарушение речи) могут быть связаны с действием вещества на нейроны ЦНС.

Тетродотоксин, как и сакситоксин, оказывает избирательное действие на возбудимые мембраны нервов и мышц. Вещество действует только с внешней стороны клетки, полностью блокируя проникновение ионов  $\text{Na}^+$  внутрь клетки, что совершенно необходимо для формирования потенциала действия. Полагают, что одна молекула тетродотоксина полностью блокирует один ионный канал. Взаимодействие токсина с белками ионных каналов обратимо.

## **Токсичные вещества психодислептического действия.**

### **Галлюциногены**

#### **Вещество ДЛК (LSD)**

(диэтиламид лизергиновой кислоты)

ДЛК - белый порошок без запаха и без вкуса. Трудно растворим в воде, хорошо растворяется в органических растворителях. Температура плавления  $+83^{\circ}\text{C}$ .

В воде хорошо растворимы соли винно-каменной кислоты. Дегазируется хлорактивными веществами и высокими температурами.

Основные пути поступления - ингаляционный и через желудочно-кишечный тракт. Поступление через кожу возможно, но маловероятно.

Средневыводящая токсическая концентрация  $\text{Jc}_{50}$  составляет 0,01-0,1 мг.мин/л, средневыводящая токсическая доза  $\text{JD}_{50}$  составляет 0,002 мг/кг

#### Механизм действия и патогенез интоксикации

ДЛК обладает центральным и периферическим действием. К числу центральных эффектов ДЛК относится стимулирование синаптических структур, включая синапсы сетевидной формации среднего мозга. Именно с этим действием ДЛК связаны такие проявления интоксикации, как развитие мидриаза, гипертермии, гипергликемии, тахикардии, повышенной чувствительности к сенсорным раздражителям, активации электроэнцефалограммы. Периферическое действие ДЛК проявляется сокращением мускулатуры матки и сосудов.

Механизм действия ДЛК остается невыясненным. Существуют лишь гипотезы. Доминирует представление о том, что действие ДЛК связано с облегчающим или тормозящим влиянием вещества на синаптическую передачу.

Считается, что в патогенезе интоксикации ДЛК типичным является изменение активности серотонинергических систем. В эксперименте установлено, что при определенных условиях ДЛК может выступать и как антагонист, и как синергист серотонина в синаптических образованиях ЦНС. При этом происходит смещение баланса как внутри самой серотонинергической системы, так и в других нейромедиаторных системах. Такая гипотеза объясняет и противоречивые сведения о содержании серотонина в структурах головного мозга у отравленных животных.

По другой гипотезе, психотомиметическое действие ДЛК связано с его способностью нарушать метаболизм катехоламинов. Отдельные симптомы отравления, такие, как моторная гиперактивность, тахикардия, гипертензия, мириаза, гипертермия и другие указывают на преобладание у отравленных симпатикотонии. В последнее время получены убедительные данные, свидетельствующие о снижении у животных под влиянием ДЛК уровня норадреналина, главным образом, в среднем мозге и гипоталамусе. Повидимому, ДЛК повышает активность катехоламинергических структур мозга, вследствие чего увеличивается высвобождение норадреналина и развивается дефицит его функциональных запасов. Исследования показывают, что ДЛК наиболее избирательно воздействует на нейрональные катехоламинергические системы ретикулярной формации ствола мозга и лимбических образований.

### **Клиника поражения ДЛК**

При отравлении ДЛК отмечаются три группы симптомов:

- соматические - головокружение, слабость, тремор, тошнота, сонливость, парестезии, затуманенное зрение;
- перцепционные - искажение формы и цвета, затруднение в фокусировании зрения на объекте, обостренное слуховое восприятие;
- психические - изменения настроения (повышенное, сниженное или раздраженное), нарушение чувства времени, затрудненность в выражении мыслей, симптомы деперсонализации, ощущения, похожие на сновидения, зрительные галлюцинации.

Отравление, как правило, развивается в определенной последовательности: вначале появляются соматические и вегетативные симптомы, затем нарушается перцепция, изменяется настроение, нарушается психика.

Зрительные галлюцинации проявляются в виде фантастически ярко окрашенных и пестрых образов, часто мучительны. Отравленные впадают в состояние страха, страдают манией преследования, настроены недоверчиво и даже враждебно, повышено чувствительны к прикосновениям и иногда реагируют на них импульсивно и злобно.

Многие изменения в эмоциональной сфере и поведении под воздействием ДЛК обусловлены возбуждающим эффектом этого вещества, интерпретируемым и создаваемым самим субъектом.

Первые признаки отравления в зависимости от тяжести его появляются через 15-60 минут после воздействия вещества. Симптоматика достигает максимального развития через 2-5 часов. Общая продолжительность интоксикации составляет 12-24 часа. Возможны спонтанные рецидивы психоза через несколько дней и даже недель. Амнезии не отмечено: больные помнят происходившее с ними. Описаны психозы затяжного течения, возникшие в результате воздействия ДЛК в обычной дозе.

#### Профилактика поражения

При ингаляционном и перкутанном путях поступления ДЛК показано использование фильтрующего противогаза (или шлем-маски с респираторным патроном) и проведение частичной санитарной обработки водой с мылом.

#### Лечение пораженных ДЛК

Специфического антидота ДЛК нет. В качестве препаратов, используемых для лечения, применяют вещества, снижающие психомоторное возбуждение путем воздействия на ЦНС - нейролептики - аминазин, трифтазин, феназепам. Наиболее приемлемо мягкое и длительное действие феназепама, который выпускается в таблетках по 0,0005, по 0,001 и в ампулах по 1 мл 1% раствора. Его применяют в виде 1% раствора по 1-3 мл внутримышечно до купирования психомоторных реакций, проводя затем поддерживающую терапию введением 1 мл препарата в течение 5-7 дней.

#### Делириогены

### **Вещество VZ**

VZ представляет собой сложный эфир гликолевой кислоты, твердое кристаллическое вещество, без запаха, без вкуса. Плохо растворяется в воде, обезвреживается щелочами, хорошо растворяется в органических растворителях. Температура кипения +322<sup>0</sup>С. Температура плавления +190<sup>0</sup>С. Вещество VZ вызывает поражения при попадании в организм ингаляционным и пероральным путями. Поступление через кожу возможно, но маловероятно.

#### Механизм действия и патогенез интоксикации

По фармакологической характеристике VZ относится к центральным холинолитикам. VZ имеет значительную скорость проникновения через гематоэнцефалический барьер и активно накапливается в центральной нервной системе.

Основа механизма токсического действия VZ - блокада мускариночувствительных холинореактивных структур в головном мозге и нарушение вследствие этого медиаторной функции ацетилхолина в синапсах центральной нервной системы. Установлено чрезвычайно высокое сродство VZ к мускариночувствительным холинорецепторам головного мозга.

Известно, что ацетилхолину принадлежит важная роль как медиатору ЦНС, а холинергические механизмы лежат в основе многих форм поведения, включая обучение и память. В связи с этим понятно, что блокада холинорецепторов ЦНС приводит к нарушению психической деятельности человека.

Но влияние ВЗ не ограничивается блокадой холинергических структур. ВЗ существенно изменяет оборот ацетилхолина в структурах головного мозга: угнетает активность холинэстеразы, тормозит синтез ацетилхолина, повышает его расход и изменяет проницаемость гранул с медиатором, вызывая усиление его высвобождения. При этом запасы ацетилхолина в ЦНС истощаются. По всем указанным параметрам ВЗ превосходит другие известные холинолитики. Снижение уровня ацетилхолина имеет функциональное значение. Существует предположение о прямой связи между степенью снижения содержания ацетилхолина в мозге с психотомиметическим действием ВЗ.

#### Клиника поражения

Клиника поражения ВЗ напоминает отравления атропином и другими холинолитиками. Симптоматика включает вегетативные, соматические и психические расстройства, к числу которых относятся тахикардия, сухость кожи и слизистых, расширение зрачков, атаксия, потеря ориентации и спутанность сознания. При действии ВЗ в малых дозах превалирует вегетативная симптоматика. Одновременно наблюдаются заторможенность, замедление мышления, ухудшение интеллектуальной работоспособности. Вдыхание аэрозоля ВЗ в достаточно высоких концентрациях приводит к развитию интоксикации, которая характеризуется следующей динамикой:

1-4 час - тахикардия, головокружение, нарушение походки и речи, атаксия, рвота, сухость во рту, затуманенное зрение, спутанность сознания и оцепенение, переходящее в ступор;

4-12 час - неспособность адекватно реагировать на внешние раздражители или передвигаться, потеря связи с окружающей средой, нарушение памяти, затруднения в концентрации внимания, полная потеря логической связи мыслей, зрительные, слуховые и осязательные галлюцинации, колебания настроения от эйфории до дисфории; возможно агрессивное поведение;

12-96 час - усиление активности, беспорядочное, непредвиденное поведение, постепенное возвращение к нормальному состоянию.

Характерным и тяжелым проявлением интоксикации, с военно-медицинской точки зрения, является психомоторное возбуждение. При этом пораженные мечутся, не реагируют на препятствия, проявляют агрессивность и сопротивляются при попытках ограничения их активности.

Установлено, что при действии малых доз возникает оглушенность, при больших дозах оглушенность сменяется делириозным, а затем сопорозным и коматозным состоянием. Наблюдается амнезия.

При выраженных расстройствах дыхания и сердечной деятельности, высокой температуре окружающего воздуха возможны смертельные исходы.

#### Профилактика поражений

Мероприятия, относящиеся к мерам по предупреждению поступления ВЗ в организм или направленные на максимальное ослабление его воздействия на организм, связаны с путями поступления вещества в организм. Поскольку самым вероятным путем поступления в организм является ингаляционный, основным средством профилактики является использование фильтрующего противогаза (ОФП) или шлем-маски ОФП и респираторного патрона. Вторым профилактическим мероприятием, направленным на удаление попавшего на открытые слизистые и кожу ВЗ, является частичная санитарная обработка, проводимая водой из фляги, а при возможности и с мылом, проводимая в два этапа - в очаге применения ВЗ и после выхода из очага.

#### Антидотная терапия. Лечение пораженных ВЗ

Антидотную терапию поражений ВЗ проводят исходя из механизма действия этого вещества. Поскольку основным фактором в развитии поражений является блокирование м-холинореактивных структур, лечение должно быть направлено на усиление воздействия ацетилхолина на холинорецепторы с тем, чтобы на меньшее количество сохранившихся активность рецепторов воздействовало большее количество медиатора. Табельным функциональным антидотом ВЗ является аминостигмин, выпускаемый в виде 0,1% раствора в ампулах по 1 мл.

Аминостигмин применяется независимо от степени поражения и времени, прошедшего после возникновения первых клинических симптомов.

2 мл 0,1% раствора аминостигмина вводят внутримышечно и наблюдают за снижением патологических симптомов в течение 30-40 минут. В том случае, если симптомы поражения не снялись, вводят еще 1 мл и далее, при необходимости, по 1 мл, но не более 10 мл в сутки. Таким образом, препарат вводят трое суток. Далее, до 7-9 дня лечения проводят поддерживающую терапию введением 1-2 мл аминостигмина в сутки.

Возможно совместное применение аминостигмина и пираретама (10% раствор в ампулах по 10 мл). При этом сроки лечения пораженных сокращаются вдвое.

Мидриаз купируют закапыванием в глаза 0,01% раствора армина.

Для купирования тахикардии используют 0,25% раствор анаприлина, который вводят по 1-2 мл.

Прозерин и галантамин можно расценивать как препараты выбора и нетабельные антидоты ВЗ.

#### Фенциклидин (сернил)

Впервые синтезирован в 50-гг XX века как средство для наркоза. В настоящее время не используется.

Белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде, эффективная доза – 0,02 – 1 мг/кг.

Вещество всасывается в желудочно-кишечном тракте и быстро распространяется в органы, хорошо снабжаемые кровью. Высоко липофилен, хорошо проникает в ЦНС. Затем происходит перераспределение токсиканта и накопление его в тканях с низкой интенсивностью гемоперфузии. Метаболизируется в печени.

При приеме вещества в количестве 5 мг развивается состояние, напоминающее опьянение, появляются галлюцинации, нарушается чувство времени. С увеличением принятой дозы нарастают нарушения высшей нервной деятельности, вплоть до смерти.

При легком отравлении появляется апатия, эмоциональной безразличие, утрата инициативы. Пораженный испытывает сонливость, чувство нереальности окружающего, ощущения глубокого изменения собственной личности.

При более высоких дозах – кататонические расстройства, расстройства мышления.

В основе токсического действия сернила лежит способность блокировать проведение нервных импульсов в глутаматергических системах ЦНС. При действии больших доз отмечаются нарушения со стороны других нейромедиаторных систем (холинергической и др.).

#### Мероприятия медицинской защиты.

Использование средств индивидуальной защиты, проведение санитарно-химической экспертизы, проведение санитарной обработки, своевременной выявление пораженных, оказание медицинской помощи (нейролептики), эвакуация.

## **Вещества, вызывающие органические поражения нервной системы**

### **Таллий**

Таллий принадлежит к группе алюминия. Это кристаллический, бело-голубой металл. В своих соединениях встречается в одно- и трехвалентной форме. На воздухе окисляется, покрываясь пленкой коричневатого-черного оксида. Таллий высокоактивный элемент, растворимый в кислотах. Известно, по крайней мере, 18 природных соединений таллия. Наиболее распространенное соединение — сульфат таллия.

Таллий — сильный токсикант, поражающий центральную и периферическую нервную систему, желудочно-кишечный тракт, почки, кожу и ее придатки. Он опасен при остром, подостром и хроническом воздействии.

Таллий добывают из металлосодержащих руд, а также в качестве побочного продукта при получении кадмия, свинца, цинка.

В развитых странах основные области потребления таллия — это производство электроники, фотоэлектрических элементов, ламп, сцинтилляционных счетчиков. Таллий также применяют для изготовления

оптических линз, красителей, как катализатор в химическом синтезе, в производстве искусственных ювелирных изделий.

В 1920 г. в Германии соли таллия начали применять в качестве пестицидов (инсектицидов и средств для борьбы с грызунами). Действующий агент содержал 2% сульфата таллия. Стойкость вещества в окружающей среде и кумуляция в организме млекопитающих сделали его идеальным родентицидом. Именно в качестве пестицида таллий стал причиной отравлений человека. В 1965 г. использование таллия в качестве пестицида в США было запрещено, однако в других странах мира он продолжает использоваться с этой целью.

Острые отравления таллием, как правило, являются следствием случайного или преднамеренного приема больших доз солей металла *per os*. Возможны также ингаляционные поражения металлической пылью или парами металла, а также отравления при попадании его на кожу.

Всасывание вещества осуществляется всеми возможными путями: через кожу, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей — быстро (в течение 1 ч) и практически полностью. Соединения таллия в руках неопытного человека представляют большую опасность как для него самого, так и для окружающих.

После проникновения в кровь элемент быстро распространяется в организме. Наибольшее количество концентрируется в почках. Высокое содержание определяется также в слюнных железах, сердечной мышце, печени. Концентрация в жировой ткани и мозге относительно невелика.

Основные пути выделения — через почки и желудочно-кишечный тракт. Слюнными железами таллия выделяется в 15 раз больше, чем почками. Однако выделившееся со слюной вещество опять поступает в кишечник, где вновь всасывается. Период полувыведения из организма человека — около 30 сут.



При однократном приеме даже высоких доз токсиканта клиническая картина отравления развивается после продолжительного скрытого периода (до 12—14 ч и более). При пероральной интоксикации первыми симптомами являются тошнота, рвота, общая слабость, бессонница, усиленное слюноотделение. Затем, в течение последующих 2-14 дней появляются боли в животе, запоры, ощущение тяжести в желудке. Другие клинические проявления интоксикации таллием развиваются также медленно, в течение нескольких недель. Одним из ранних признаков отравления таллием является симптом в виде черного веретенообразного утолщения длиной 1 мм в прикорневой части растущего волоса. Поражения кожи проявляются эритемой, ангидрозом, симптомами себореи, потерей волосяного покрова, шелушением кожных покровов, нарушением нормального роста ногтей.

Неврологические симптомы характеризуются невритами, преимущественно нижних конечностей. Появляются характерные сенсорные нарушения в виде парестезии, онемения конечностей, болезненности по ходу нервных стволов. Чем тяжелее интоксикация, тем быстрее формируются и в большей степени выражены проявления. Через 1—3 нед. развиваются атаксия, тремор конечностей, болезненность по ходу нервов усиливается. Мышечные рефлексы сохраняются обычно достаточно долго. В процесс вовлекаются краниальные нервы (нистагм, скотома, офтальмоплегия). Поражение блуждающего нерва сопровождается тахикардией, умеренной гипертензией, парезом кишечника. Психические расстройства проявляются депрессией и психозом. Выздоровление происходит медленно и растягивается на месяцы.

При тяжелых смертельных интоксикациях после скрытого периода появляются рвота, кровавый понос, беспокойство, чувство тревоги, делирий, галлюцинации, судороги, кома. Смерть развивается в течение нескольких суток в результате угнетения сердечной деятельности, шока, нарушения функций почек. При вскрытии обнаруживаются: воспаление слизистой оболочки кишечника, жировая дегенерация печени и почек, отек и кровоизлияния в миокарде и мозге.

#### ***Механизм токсического действия.***

В основе токсического действия таллия лежит его способность повреждать клеточные структуры, в которых он накапливается {цитотоксичность}. Механизм повреждающего действия изучен недостаточно. Как и другие металлы, вещество может вступать во взаимодействие с многочисленными эндогенными лигандами, нарушая свойства биомолекул. Некоторое значение имеет образование химических связей с низкомолекулярными веществами, например цистеином. За счет этого взаимодействия таллий накапливается в клетках кожи, ее придатках и вызывает их поражение. Однако можно предположить, что основными молекулами-мишенями являются структурные белки, каталитические центры ферментов, транспортные системы биомембран.

Действие таллия на белки может приводить к перераспределению зарядов внутри макромолекул и в результате изменению их третичной структуры и

биологической активности. Таллий взаимодействует с митохондриями, эндоплазматическим ретикуломом, лизосомами, вызывая их повреждение. Первой взаимодействует с металлом внешняя поверхность клеточной мембраны, поэтому прежде всего именно здесь образуются прочные связи металла с лигандами. Нарушаются механизмы трансмембранного движения ионов и других биологически активных веществ.

Токсическое действие таллия на нервные клетки и миоциты, как полагают, во многом обусловлено его конкуренцией с ионом калия. Токсикант накапливается преимущественно внутриклеточно, замещает калий в биосредах. Показано, что таллий является конкурентом калия за трансмембранный перенос ионов (блокатор «Na-K-АТФ-азного насоса»). Как известно, калий участвует в формировании потенциала покоя возбудимых мембран и ответственен за восстановление потенциала биомембраны после ее деполяризации, лежащей в основе формирования потенциала действия. Замещение калия таллием в возбудимых клетках приводит к тому, что процесс реполяризации клеточных мембран после формирования потенциала действия (и приведение системы в «исходное» состояние) замедляется. Клетки становятся более чувствительными к возбуждающему сигналу.

#### ***Средства медицинской защиты***

При пероральном отравлении рекомендуют промыть желудок 1% раствором йодистого натрия или 3% раствором натрия тиосульфата.

В настоящее время специальные средства медицинской защиты отсутствуют. Они могут быть разработаны на основе препаратов, ускоряющих выведение таллия из организма. В опытах на животных известной активностью обладали комплексообразователи дитиокарб: 30 мг/кг в сутки, через рот и дитизон: 20 мг/кг в сутки, через рот. Однако, по данным некоторых авторов, введение этих препаратов при тяжелой острой интоксикации приводит к перераспределению таллия в организме с усилением комы. По-видимому, дитиокарб образует с токсикантом липофильный комплекс, облегчающий поступление металла в ЦНС.

Хотя калий и таллий — конкуренты за механизм активного транспорта через клеточные мембраны и калий в высоких дозах вытесняет таллий из связи с внутриклеточными рецепторами, назначение только препаратов калия в ряде случаев приводит к усилению симптомов интоксикации в результате нежелательного перераспределения металла внутри организма. Поэтому в некоторых исследованиях рекомендуют применение хлористого калия в сочетании с активированным углем. Оба препарата — *per os* (терапия продолжается в течение нескольких недель, а иногда и месяцев).

Имеются указания на эффективность использования при острой интоксикации таллием ферроцианоферрат калия. Препарат назначают *per os* в дозе 250 мг/кг в сутки в 50 мл 15% маннитола в два приема (до 10 г два раза в день). Ферроцианоферрат калия не всасывается в желудочно-кишечном тракте. Ион калия, образующийся при диссоциации вещества в кишечнике, всасывается во

внутренние среды организма и вытесняет таллий, который, выделяясь в просвет кишечника, связывается с ионом ферроцианоферрата и выводится из организма.

Есть сообщения об эффективности бензодиазепинов при судорогах и возбуждении, вызванных таллием. Однако эти препараты, хотя и облегчают оказание помощи пораженным, не сказываются на общем течении токсического процесса..

### **Тетраэтилсвинец (ТЭС)**

С 1923 г. ТЭС применяют в качестве антидетонатора. В чистом виде вещество не используется, а идет на приготовление этиловой жидкости, которую добавляют к различным сортам бензина с целью улучшения их эксплуатационных свойств.

ТЭС обладает высокой токсичностью и поэтому до начала Второй мировой войны рассматривался как возможное ОВ. По программе англо-американских военно-химических исследований токсикология свинец-органических соединений была изучена систематически. В настоящее время военное применение ТЭС отрицают. Однако вещество следует рассматривать как чрезвычайно опасный промышленный агент, могущий при авариях и катастрофах стать причиной формирования зон химического заражения и очагов поражения людей.

При тяжелых вариантах течения у отравленных обнаруживаются признаки органического поражения центральной нервной системы: атаксия, тремор, амимия, оглушенность или эйфория, нарушение памяти, тактильные иллюзии (ощущение инородного тела во рту). При легких отравлениях процесс более не прогрессирует, но период выздоровления продолжается 2—4 нед.

Период разгара характеризуется клинической картиной острых нервно-психических нарушений. Формируется делириозный симптомокомплекс: устрашающие зрительные (реже тактильные, обонятельные, слуховые) галлюцинации, бред преследования, физического воздействия, психомоторное возбуждение, нарушение ориентации в окружающей обстановке. Температура тела резко повышается (до 40° С). Усиливаются признаки органического поражения мозга: отмечается атаксия, дизартрия, нарушение координации движений, птоз, парез лицевого нерва, патологические рефлексy, появляются приступы беспорядочных сокращений различных групп мышц или мышц всего тела. При крайне тяжелых отравлениях ТЭС психомоторное возбуждение может смениться депрессией, адинамией, гипотонией (пульс становится учащенным, нитевидным). Нарушается дыхание, развивается цианоз, иногда формируется отек легких (признак острой сердечной недостаточности). На этом фоне пострадавшие нередко погибают. Со стороны других внутренних органов особых изменений обычно не наблюдается (кроме незначительного увеличения печени).

Если не наступил летальный исход, болезнь переходит в период выздоровления, который продолжается в течение двух и более месяцев. У больных нарушена память, отмечаются утомляемость, вялость, заторможенность (признаки кататонии), кошмарные сновидения, галлюцинации. Хотя возможны

и благоприятные исходы, часто случаи отравления заканчиваются стойкими нарушениями психики.

#### Механизм токсического действия

ТЭС обладает прямым цитотоксическим действием на нервные клетки, вызывая их повреждение вплоть до некробиоза и некроза. В большей степени повреждаются структуры мозга, в которых вещество преимущественно накапливается. Гибель нервных клеток лежит в основе органического синдрома поражения мозга. Механизм цитотоксичности ТЭС до конца не выяснен. Полагают, что в основе процесса лежит нарушение пластического обмена в клетках, обусловленное ковалентным связыванием свинца с биомолекулами, в состав которых входят amino-, карбокси-, имидазол-, фосфатные и SH-группы. Результатом такого взаимодействия является денатурация молекул, нарушение их свойств и функций. Свинец, высвободившийся в нервных клетках, в результате метаболических превращений, из связи с алкильными радикалами, конкурирует здесь с двухвалентными металлами, такими как  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Zn}^{+}$ . В итоге угнетается активность большого числа ион-зависимых энзимов (аденилатциклазы, Na-K-АТФазы и т. д.), нарушается синтез белка в клетках, повреждаются процессы, проходящие в митохондриях (угнетение окисления жирных кислот, декарбоксилирования пировиноградной кислоты, снижаются запасы макроэргов) и т. д.

Существенно страдает обмен дофамина в ЦНС, свидетельством чего является увеличение потребления тирозина тканями мозга; усиливается выброс дофамина окончаниями дофаминергических нейронов в стриатуме, гипоталамусе, лобных отделах коры мозга; нарушается обратный захват нейромедиатора соответствующими нейронами клеток. Одновременно повышается тонус холинергических структур: уровень ацетилхолина в ткани мозга возрастает, активность холинэстеразы снижается. Повреждение дофаминергических и холинергических систем мозга обусловлено тесным структурно-функциональным взаимодействием этих двух нейромедиаторных систем ЦНС.

Для целей медицинской защиты необходимо использовать средства, препятствующие всасыванию вещества во внутренние среды организма, и симптоматические средства, облегчающие течение токсического процесса. Специфические противоядия ТЭС не разработаны.

Для частичной санитарной обработки открытых участков кожи, зараженной ТЭС, в зависимости от условий можно использовать: ИПП, бензин и керосин с последующим обмыванием кожи теплой водой с мылом, 10-15% раствор дихлорамина или монохлорамина в 70° спирте. Для промывания глаз рекомендуют 0,25—0,5% водный раствор монохлорамина. С целью предотвращения всасывания яда в желудочно-кишечном тракте вызывают рвоту, назначают активированный уголь, проводят зондовое промывание желудка.

*Медикаментозные средства.* Хотя в моче отравленных в течение длительного времени в малых количествах определяется свинец, назначение

комплексообразователей (унитиол, пентацин и т. д.) неэффективно. Тем более неэффективно назначение этих средств на догоспитальном этапе, поскольку действующим фактором, инициирующим развитие токсического процесса, являются органические соединения свинца (тетраэтилсвинец, триэтилсвинец), связывающиеся комплексонами.

При появлении признаков психомоторного возбуждения (на догоспитальном этапе) назначают седативные средства: барбитураты, бензодиазепины, нейролептики, 25% раствор сернокислой магнезии (по 3-5 мл внутривенно). Облегчая течение интоксикации, эти средства, тем не менее, не устраняют проявлений токсического процесса, обусловленных органическим повреждением нервной ткани. Применение наркотических анальгетиков противопоказано!

Вопросы для самоконтроля:

1. Классификация нейротоксических веществ и краткая характеристика.
2. Фосфорорганические соединения: механизм действия, патогенез, пути антидотной терапии, схемы применения основных антидотов
3. Краткая характеристика производных карбаминовой кислоты.
4. Механизм действия и патогенез отравлений конвульсантов, действующих на ГАМК-реактивные системы (ингибиторы синтеза ГАМК и ГАМК-литики).
5. Токсикологическая характеристика токсинов (сакси-, тетродотоксины).
6. Токсичные вещества психодислептического действия (галлюциногены и делириогены): механизм действия, патогенез, клиника отравлений и основы дифференциального диагноза.
7. Токсичные вещества, вызывающие органические повреждения нервной системы: этиология отравлений, клиника отравления, принципы лечения.

## Глава 7. Ядовитые технические жидкости

Термин “Ядовитые технические жидкости” отражает целую группу веществ, объединяет соединения, используемые с различными целями: антифризы, тормозные жидкости, растворители, красители, обезжиривающие и другие. Все эти вещества в той или иной степени токсичны. Предлагаемый материал посвящен веществам, которые наиболее потенциально опасны при возникновении острых отравлений. Это связано, прежде всего, с их употреблением внутрь в качестве суррогатов алкоголя с целью развития алкогольного опьянения либо с умыслом, либо по ошибке или незнанию. Отравления этими токсическими агентами протекают часто в тяжелой форме и оказание помощи представляет большие трудности.

Таблица 7.1.

Патогенетическая классификация ядовитых технических жидкостей

Группа ЯТЖ	Представители
Спирты	Метанол, этиленгликоль
Хлорированные углеводороды	Дихлорэтан, трихлорэтилен

### Основы токсикологии группы спиртов

#### Метиловый спирт (метанол).

Одноатомный спирт жирного ряда. Бесцветная жидкость, по вкусу и запаху мало отличается от этанола. В настоящее время используется как растворитель. Отравление возникает при приеме внутрь, значительно реже - при вдыхании паров или при попадании на кожу. Смертельная доза при приеме внутрь составляет от 30 до 500 мл (в среднем - 50-100 мл).

#### Механизм действия и патогенез интоксикации

При приеме внутрь метанол быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике. Токсическое действие метанола объясняется действием его целой молекулы и действием продуктов его метаболизма.

Действие целой молекулы заключается в развитии наркотического эффекта. Метанол нарушает окислительные процессы, блокируя железогемоглобина и тканевых ферментов - развивается гемическая и тканевая гипоксии.

Действие продуктов метаболизма. Метанол в организме под действием алкогольдегидрогеназы превращается в формальдегид, который частично связывается с белками, нарушая окислительное фосфорилирование, вызывает недостаток образования АТФ, прежде всего в сетчатке, что приводит к потере зрения. Основная часть формальдегида быстро превращается в муравьиную кислоту, которая длительное время циркулирует в организме наряду с другими кислотами, образуясь в процессе обмена (молочной, глюкокуроновой) и служит причиной развивающегося ацидоза.

### **Клиника отравления.**

Легкая степень протекает как интоксикационный гастрит, сопровождается тошнотой, рвотой, головной болью, общей слабостью, разбитостью. Отмечаются главные симптомы - туман перед глазами, мелькание мушек, сетки, звездочек перед глазами. Клиника проходит в течение 3-5 дней.

Средняя степень характеризуется резкими нарушениями зрения вплоть до слепоты.

Тяжелая степень протекает в несколько периодов:

- 1 - период опьянения,
- 2 - скрытый период,
- 3 - период выраженных симптомов,
- 4 - период обратного развития.

Период опьянения характеризуется тем, что сразу же после приема метанола наблюдается эйфория, которая, вместе с тем, сопровождается головной болью, вялостью, нарушением координации движений и т.п. Это состояние довольно быстро сменяется тяжелым сном, после которого пострадавшие обычно не предъявляют каких-либо жалоб, - наступает скрытый период, который обычно длится не более 12 часов, но иногда достигает полутора суток.

В периоде выраженных симптомов развивается резкое общее недомогание, головокружение, ноющие боли в пояснице. В одних случаях больные неожиданно теряют сознание, в других случаях развивается буйное эмоциональное и двигательное возбуждение. Развивается резкое снижение зрения вплоть до слепоты.

Течение отравления волнообразно, периоды улучшения сменяются периодами ухудшения. Иногда развивается токсическая энцефалопатия. Смерть наступает при явлениях глубокой комы вследствие паралича дыхания. Если больной выживает, то нередко остаются стойкие расстройства зрения вплоть до слепоты, печеночная недостаточность.

### **Профилактика.**

1. Соблюдение правил получения, хранения, выдачи и использования метанола.
2. Исключить употребление метанола внутрь.
3. При высоких концентрациях паров работы проводить в противогазах.

**Проба на определение метилового спирта (проба с медной проволокой):** раскаленную докрасна медную проволоку опустить в исследуемую жидкость. Ощущаемый запах формальдегида указывает на то, что исследуемая жидкость является метанолом.

### **Медицинская помощь.**

Основными направлениями медицинской помощи являются:

1. Удаление яда из организма.
2. Задержка окисления яда в организме.
3. Борьба с ацидозом.

1. Удаление яда из организма достигается проведением следующих мероприятий: - зондовые промывания желудка водой комнатной температуры в количестве 10-12 литров с добавлением порошка активированного угля из расчета 10-20 измельченных таблеток на 1 литр воды, проводимые повторно в течение 3-4 дней с последующей дачей внутрь после каждого промывания 100 г вазелинового масла.

2. Для задержки окисления метанола применяется этанол, который обладает конкурентным действием в отношении алкогольдегидрогеназы. При легких степенях отравления назначают этанол внутрь 30% раствор, сначала 100 мл, затем через каждые 2 часа по 50 мл 4-5 раз в сутки, в последующие 2-3 суток - 100 мл в сутки.

При средних и тяжелых формах отравления этанол вводят внутривенно капельно 5% раствор на 5% растворе глюкозы до 400 мл (0,5-1,0 мг/кг) в сутки, в последующие 2-3 суток - через 4 часа по 200 мл.

3. С целью коррекции метаболического ацидоза внутривенно вводят гидрокарбонат натрия (600-1000 мл 4% раствора).

### **Этиленгликоль.**

Двухатомный спирт, бесцветная сиропообразная жидкость, сладковатая на вкус, без запаха. Хорошо растворим в воде и органических растворителях. Входит в состав антифризов и тормозных жидкостей. Отравления возникают только при поступлении через рот. Смертельная доза колеблется от 50 до 500 мл, в среднем - 100-200 мл.

Действие этиленгликоля объясняется действием целой молекулы и действием продуктов метаболизма.

Действие целой молекулы - неспецифическое наркотическое действие, подобное другим спиртам.

Действие продуктов метаболизма. Этиленгликоль под воздействием алкогольдегидрогеназы превращается в гликолевый альдегид, а затем -



гликолевую кислоту, щавелевую кислоту. Щавелевая кислота активно вступает во взаимодействие с солями кальция, образуя нерастворимые соли - оксалаты.

Образование оксалатов в клетках ведет к нарушению метаболизма, аноксии, ацидозу и выраженным нарушениям микроциркуляции в различных органах. Развиваются тяжелые дистрофические изменения в паренхиматозных органах, главным образом в почках: возникает токсическая нефропатия, которая усиливается механическим фактором - канальцы почек забиваются оксалатами. Молекула этиленгликоля обладает выраженной гидрофильностью: этиленгликоль активно увлекает за собой жидкость, вызывая дистрофию эпителия проксимальных канальцев почек с образованием "клеток-пузырей". Это служит причиной необратимых нарушений клеток и развития острой почечной недостаточности и уремии.

### Клиника отравления.

В клинике выделяют следующие периоды: опьянения, скрытый период, мозговых и почечно-печеночных проявлений.

Вслед за приемом этиленгликоля наступает состояние не резко выраженного опьянения, которое сменяется скрытым периодом продолжительностью 4-12 часов. В последующие 2-3 дня ведущее место занимают нарушения центральной нервной системы: общее недомогание, головная боль, нарушение координации движений, тошнота, рвота. Затем больной теряет сознание, развивается коматозное состояние. Кома может сменяться возбуждением - течение отравления принимает как бы обратное развитие. В последующем ведущее значение приобретают почечно-печеночные нарушения.

### Профилактика отравления.

Мероприятия по профилактике отравления аналогичны таковым для метанола.

### Медицинская помощь и лечение.

Принципы оказания медицинской помощи и лечения отравления этиленгликолем совпадают с таковыми при отравлении метанолом. В качестве дополнительных мероприятий проводят форсированный диурез, обменное переливание крови, перитонеальный диализ, оксигенотерапию, диатермию области почек. В отдельных случаях показана люмбальная пункция. Целесообразно введение сернокислой магнезии (внутримышечно 10 мл 25% раствора), которая препятствует обеднению организма кальцием - магнием

образует с щавелевой кислотой растворимые оксалаты. Показана бессолевая диета с ограничением белка, симптоматическое лечение.

## Основы токсикологии хлорированных углеводов

### Дихлорэтан.

Дихлорэтан (ДХЭ) широко используется в качестве органического растворителя. В промышленности применяется для экстракции жиров, смол, масел, восков, парафинов, для химической чистки, обработки кожи перед дублением, извлечения жира из шерсти, алкалоидов из растительного сырья. Дихлорэтан применяется при производстве олефинополисульфидных пластических материалов и т.д.

В сельском хозяйстве ДХЭ имеет ограниченное применение в качестве фумиганта почвы, зернохранилищ. Долгие годы, до 70-х годов XX века, дихлорэтан использовался в зарубежной медицине как раздражающее и местное болеутоляющее средство, являясь составной частью различных медикаментов наружного применения.

В быту ДХЭ получил распространение как составная часть клеев для склеивания пластмассовых изделий. Синтезирован в 1795 году из хлора и этилена голландскими химиками, которые новому веществу дали название “масло голландских химиков”.

Дихлорэтан ( $C_2H_4Cl_2$ ) относится к хлорированным углеводам. Химическая формула установлена русским химиком А.М.Бутлеровым в 1869 году. Дихлорэтан существует в виде двух изомеров: 1,1-дихлорэтана (несимметричный ДХЭ, этилидена хлорид) и 1,2-дихлорэтана (симметричный ДХЭ, хлористый этилен, этилендихлорид).

Наиболее широкое применение имеет 1,2-дихлорэтан. ДХЭ - бесцветная жидкость со специфическим ароматическим запахом, хорошо растворим в спирте, эфире и жирах. Молекулярная масса 98,95, коэффициент растворимости паров в воде 26,3 ( $20^{\circ}C$ ) и 17,5 ( $30^{\circ}C$ ). Дихлорэтан стоек к воде, кислотам, щелочам, последними гидролизует при высокой температуре.

Основными путями поступления ДХЭ в организм являются пищеварительный тракт, дыхательные пути, а также кожные покровы. При пероральном поступлении этого вещества в желудок начинается быстрая резорбция, причем быстрота всасывания повышается при совместном приеме вещества с алкоголем и жирами.

Максимальная резорбция происходит в желудочно-кишечном тракте в течение 3-4 часов с момента принятия яда. Поступая в кровь, дихлорэтан распределяется путем свободной диффузии и накапливается в тканях, богатых липоидами: ЦНС, печени, надпочечниках, сальнике. Через 6 часов после поступления в организм около 70% дихлорэтана уже фиксировано в клетках. Дихлорэтан подвергается окислительному

дехлорированию в эндоплазматическом ретикулуме печени при участии оксидов “смешанной функции” (цитохром Р-450 и др.).

В процессе метаболизма 1,2-дихлорэтана образуются такие высокотоксичные вещества, как хлорэтанол и монохлоруксусная кислота (1,1-дихлорэтан подвергается окислительному дехлорированию с образованием уксусной кислоты, которая по токсичности значительно уступает монохлоруксусной кислоте).

Хлорэтанол обнаруживается в крови уже через час после приема ДХЭ, наивысший уровень этого метаболизма в крови отмечается через 4 часа, затем наблюдается постепенное снижение содержания хлорэтанола. Через 48 часов в крови определяются его следовые концентрации. В печени максимальное содержание хлорэтанола отмечается через 24 часа после приема дихлорэтана, высокая концентрация сохраняется до 2 суток.

Естественным путем детоксикации ДХЭ в организме является его конъюгация с восстановленным глутатионом печени, в результате которой образуются малотоксичные меркаптуровые кислоты. Основную роль в выведении ДХЭ и его метаболитов играют легкие и почки. С выдыхаемым воздухом выделяется 10-42% дихлорэтана, 51-73% выделяется с мочой, незначительная часть выводится через кишечник. Дихлорэтан относится к группе высокотоксичных соединений.

Упоминание о первых случаях отравлений ДХЭ относится к 30-м годам XX века и касается производственных ингаляционных отравлений.

Впервые в 1935 году в Америке отмечен случай перорального отравления, закончившийся летальным исходом. В 1936 году зарегистрировано первое смертельное отравление в Москве. Начиная с 40-х годов регулярно встречаются отдельные случаи пероральных отравлений, которые в большинстве относятся к числу бытовых.

В 50-60-е годы значительно возросло число отравлений, особенно за рубежом. Наибольшее количество отмечалось в Германии, где ДХЭ в эти годы являлся основной частью некоторых лечебных средств наружного применения, находящихся в свободной продаже в аптечной сети. Обращает на себя внимание высокая летальность, которая достигала 90%.

В РФ, по данным Республиканского центра по лечению отравлений, эти отравления в течение последних нескольких лет составляют около 5% от общего числа, причем только 3% отравлений приходится на ингаляционные. Среди пострадавших отмечается выраженное преобладание мужчин, что связано с частым употреблением ДХЭ с целью опьянения или вместо этилового алкоголя из-за внешнего сходства этого препарата со спиртом. Отравленные ДХЭ составляют один из наиболее тяжелых контингентов токсикологических больных. Больничная летальность при данной патологии - около 50%. Летальная доза при пероральных отравлениях - 15-20 мл (один глоток).

Токсическое действие ДХЭ обусловлено наркотическим влиянием на ЦНС, поражением паренхиматозных органов, главным образом печени, выраженным воздействием на сердечно-сосудистую систему. По характеру воздействия на организм ДХЭ относится к алкилирующим ядам, способным вытеснять в клетках отдельные функциональные группы белков, преимущественно нуклеопротеидов, разрушая обычные внутриклеточные структуры.

В процессе метаболизма ДХЭ происходит активация токсического действия. Обратимые метаболиты хлорэтанол и монохлоруксусная кислота оказывают еще более выраженное прямое действие на клеточные структуры, вызывая повреждение клеточных мембран, нарушение внутриклеточного обмена и цитолиз. В наибольшей степени указанное действие проявляется в ретикулоэндотелии печени, где осуществляется основной этап метаболизма ДХЭ.

Изолированное изучение действия основных метаболитов ДХЭ на гепатоциты выявило более выраженное гепатотоксическое действие монохлоруксусной кислоты. ДХЭ и его метаболиты вступают в реакцию конъюгации, что ведет к быстрому истощению запасов восстановленного глутатиона печени, который является основным веществом, способным к нейтрализации яда и его метаболитов. Таким образом, уже в ранние сроки нарушается детоксицирующая функция печени.

В патогенезе поражения печени не исключено влияние свободных радикалов, образуемых при метаболизме ДХЭ, и усиление перекисного окисления липидов в мембранах эндоплазматического ретикулаума печени. Выраженное цитотоксическое действие ДХЭ и его метаболитов проявляется в повреждении клеточных мембран эндотелия сосудистой стенки, что способствует повышению его проницаемости, прогрессирующему уменьшению массы циркулирующей крови за счет потери ее жидкой части. Это приводит к развитию абсолютной гиповолемии, являющейся постоянным звеном в развитии экзотоксического шока. Указанные явления усугубляются нарастанием метаболического ацидоза, в начальный период обусловленного преимущественно влиянием метаболитов ДХЭ.

Острые отравления ДХЭ характеризуются развитием следующих ведущих клинических синдромов:

1. Психоневрологическими расстройствами.
2. Нарушением внешнего дыхания.
3. Нарушением функции сердечно-сосудистой системы.
4. Поражением печени и почек.
5. Нарушением функции желудочно-кишечного тракта.

Психоневрологические расстройства отмечаются у большинства больных в течение первых 3 часов после приема токсического вещества и

проявляются развитием головокружения, неустойчивости походки, заторможенности, адинамии или, наоборот, эйфории, психомоторного возбуждения, слуховых и зрительных галлюцинаций. Возможно развитие клонико-тонических судорог, свидетельствующих о тяжелом течении интоксикации (необходимо дифференцировать с отравлением трихлорэтиленом - см. ниже).

При приеме более 50 мл ДХЭ в первые 1-3 часа может развиваться коматозное состояние, обусловленное наркотическим действием вещества. Характерно расширение зрачков, ослабление зрачковых и корнеальных рефлексов, гиперемия склер, повышение мышечного тонуса конечностей и сухожильных рефлексов или гипотония мышц и снижение сухожильных рефлексов. В некоторых случаях коматозное состояние развивается в поздние сроки после отравления (через несколько часов) или наблюдается т.н. вторичная кома, когда после восстановления сознания у больных через несколько часов отмечается повторное развитие комы на фоне экзотоксического шока, тяжелой гепатопатии.

После восстановления сознания наступают периоды психомоторного возбуждения, отмечаются зрительные и слуховые галлюцинации, иногда клонико-тонические судороги, а в некоторых случаях - заторможенность с периодами спутанности сознания. У 10% больных с отравлением ДХЭ может вообще отсутствовать какая-либо патологическая симптоматика со стороны нервно-психической сферы, что является свидетельством легкого отравления.

Нарушения внешнего дыхания развиваются во всех случаях на фоне выраженных неврологических расстройств: коматозного состояния, судорожного синдрома, психомоторного возбуждения, что свидетельствует об их неврогенном характере.

Ведущее место занимает обтурационно-аспирационная форма нарушения дыхания, связанная с повышенной саливацией и бронхореей, аспирацией, западением языка. Угнетение функции дыхательного центра может иметь место у больных в коматозном состоянии и проявляется замедлением ритма дыхания с выраженным снижением дыхательной экскурсии грудной клетки до полной остановки дыхания. При развитии судорожного синдрома нарушение дыхания вызвано гипертонусом мускулатуры и ригидностью грудной клетки.

У всех больных с выраженной клинической картиной отравления ДХЭ отмечаются изменения КЩС с преимущественным развитием метаболического ацидоза. При нарушении внешнего дыхания метаболический ацидоз сочетается с дыхательным. Среди легочных осложнений значимое место занимают пневмонии, которые наблюдаются у небольшого числа больных (3%).

Нарушения функции сердечно-сосудистой системы регистрируются у 80% больных. Наиболее часто уже в первые часы после отравления развивается тахикардия - от 100 до 180 ударов в минуту. У больных с двигательным или психомоторным возбуждением может наблюдаться гипертонический синдром с повышением артериального давления до 180/100 - 200/120 мм. рт.ст. Наиболее тяжело протекает экзотоксический шок, который отмечается в 60% случаев.

Особенностью клинических проявлений экзотоксического шока является необратимое падение артериального давления с отсутствием пульса на периферических артериях, наступающее на фоне выраженной токсической энцефалопатии (психомоторное возбуждение, судороги, кома). Это сопровождается цианозом видимых слизистых оболочек, акроцианозом, мраморностью кожных покровов, одышкой, тахикардией. Летальность при развитии этого грозного осложнения превышает 90%.

Развитие экзотоксического шока сопровождается выраженными проявлениями токсической коагулопатии. Сначала отмечаются гиперкоагуляции: повышение толерантности плазмы к гепарину, возрастание содержания фибриногена, укорочение общей длительности коагуляции. Гиперкоагуляция сменяется гипокоагуляцией: понижается толерантность плазмы к гепарину, уменьшается концентрация фибриногена, нарастает содержание свободного гепарина, повышается время рекальцификации и вторичного фибринолиза. При этом возможно развитие тяжелых желудочно-кишечных кровотечений.

Токсическая гепатопатия является одним из наиболее характерных проявлений отравлений ДХЭ и наблюдается у 90% больных. В 10% случаев развивается гепатопатия легкой степени, в 50-53% - средней тяжести, в 37-40% - тяжелое поражение печени. Клинические признаки бывают выражены на 2-5 сутки после отравления и проявляются увеличением печени, болезненностью ее при пальпации, желтушностью склер и кожных покровов, при этом желтуха и гепатомегалия в большинстве случаев выражены умеренно.

При гепатопатии средней и тяжелой степени на 1-3 сутки отмечается снижение уровня липидов, повышение содержания билирубина, при тяжелой гепатопатии - снижение уровня протромбина, содержания белков плазмы со значительным уменьшением альбуминов.

Таким образом, при отравлении ДХЭ развиваются выраженные изменения со стороны печени, которые проявляются нарушениями гепатопортальной гемодинамики, специфической функции гепатоцита, желчеотделения.

Нарушения функции печени имеют место у 80% больных в 1-3 сутки после отравления. Наиболее часто (в 60% случаев) эти нарушения касаются снижения фильтрации, почечного плазмотока у больных с явлениями экзотоксического шока. В 30% случаев развивается альбуминурия,

микрогематурия. У 3% больных отмечается тяжелая нефропатия с явлениями острой почечной недостаточности (олиго-анурия, азотемия), протекающей на фоне тяжелого поражения печени.

Желудочно-кишечные расстройства представляют собой наиболее частые и ранние симптомы пероральных отравлений ДХЭ. У больных наблюдаются тошнота, частая повторная рвота с примесью желчи, боли в эпигастральной области, в тяжелых случаях - хлопьевидный жидкий стул с характерным запахом ДХЭ.

При ингаляционном отравлении ДХЭ наиболее часто развиваются неврологические расстройства, затем присоединяются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и другие синдромы интоксикации.

При попадании ДХЭ на кожу могут развиваться местные изменения в виде гиперемии, отека вплоть до буллезных или некротических дерматитов.

При отравлениях ДХЭ пользуются следующей классификацией по степени тяжести.

Отравления легкой степени характеризуются развитием диспепсических симптомов (головокружение, атаксия, эйфория, заторможенность), легкой гепатопатией.

При интоксикации средней тяжести отмечаются явления токсического гастрита, токсической энцефалопатии (атаксия, заторможенность, психомоторное возбуждение, как правило, без развития галлюцинаторно-деллириозного синдрома); нарушения функции сердечно-сосудистой системы (тахикардия, гипертонический синдром), токсическая гепатопатия средней тяжести, легкая нефропатия.

Тяжелые отравления протекают с выраженными проявлениями токсической энцефалопатии (психомоторное возбуждение, судорожный синдром, коматозное состояние), нарушением внешнего дыхания, функции сердечно-сосудистой системы (экзотоксический шок), токсической гепатопатии средней и тяжелой степеней, токсической нефропатии, гастроэнтерита.

Основными осложнениями интоксикации, которые имеют место преимущественно при тяжелом течении, являются желудочно-кишечные кровотечения (в 1-2 сутки после отравления), пневмонии, печеночно-почечная недостаточность.

Отравления ДХЭ следует дифференцировать от следующих отравлений:

- острой алкогольной интоксикации,
- отравления этиленгликолем,
- отравления бледной поганкой.

Лабораторная диагностика отравлений ДХЭ осуществляется путем определения ДХЭ в биологических средах организма (кровь, моча, перитонеальная жидкость) методом газовой хроматографии.

Смертельные исходы при отравлении ДХЭ обусловлены развитием тяжелой интоксикации, осложненной экзотоксическим шоком (в 94% случаев). Непосредственной причиной смерти у 3,5% больных является острая

печеночно-почечная недостаточность. Наибольшее количество смертельных исходов наблюдается в первые сутки после отравления.

Комплексное лечение отравлений ДХЭ предполагает, прежде всего, методы ускоренной детоксикации организма. Промывание желудка осуществляют в максимально ранние сроки 15-20 л воды комнатной температуры с последующим введением вазелинового масла (150-250 мл). Эта процедура должна проводиться повторно 2-3 раза с интервалом 1-2 часа.

При наличии клинических проявлений интоксикации и определении токсической концентрации ДХЭ в крови показана операция раннего гемодиализа. Операция должна проводиться не менее 6-10 часов.

### Трихлорэтилен.

Применяется как растворитель, для химической чистки одежды, для хирургического наркоза. Бесцветная жидкость, высоко летучая. В присутствии металлов и жирных кислот разлагается с образованием соляной кислоты. При воздействии открытого пламени образует фосген. ПДК установлена в концентрации 0,01 мг/л. Отравление возможно при ингаляционном поступлении и при приеме внутрь.

### Механизм действия

Для действия целой молекулы характерен резко выраженный наркотический эффект с ранним развитием галлюцинаторно-делириозного синдрома. Действуют и продукты метаболизма - трихлорэтанол и трихлоруксусная кислота. Они вызывают поражение внутренних органов, особенно миокарда. Алкоголь резко усиливает токсичность трихлорэтилена.

### Клиника отравления.

При ингаляционном поражении, когда воздействуют высокие концентрации паров - опьянение, тошнота, рвота, потеря сознания, кома.

При низких концентрациях - головная боль, головокружение, потеря аппетита, сердцебиение, иногда клонико-тонические судороги. Почти у трети пострадавших наблюдаются поражения сердца. Характерно поражение чувствительных волокон тройничного нерва - развивается нечувствительность кожи лица и передней части языка, исчезновение вкусовых и обонятельных ощущений, возможно поражение и других черепно-мозговых нервов - лицевого, зрительного.



При приеме внутрь (50-100 мл - смертельная доза) особенно страдают нервная система и сердце. Могут развиваться отек легких, поражаться печень и почки.

### **Профилактика.**

Противогаз марки А, В или изолирующий противогаз, средства защиты кожи.

Неотложная медицинская помощь.

Снять зараженную одежду. Тепло, покой, свежий воздух, ингаляция кислорода. При приеме внутрь - обильное промывание желудка водой, раствором гидрокарбоната натрия или перманганата калия, внутрь вазелиновое масло, сифонная клизма; солевое слабительное. В дальнейшем - симптоматическое лечение. Абсолютно противопоказаны: адреналин, хлорсодержащие наркотики, алкоголь, жиры.

### **Принципы дифференциальной диагностики при отравлении ЯТЖ**

Несомненно, что при отравлении всеми ЯТЖ развиваются нарушения деятельности ЦНС, развиваются острая печеночная и острая почечная недостаточности, страдает ряд других органов и систем.

Однако, при воздействии каждого токсиканта развиваются, особенно в ранних периодах отравления, симптомы более всего характерные для конкретного вещества.

Таковыми симптомами, являющимися основой при дифференциальной диагностике отравлений, следует считать:

1. При отравлении метанолом - ранние проявления нарушений органа зрения.
2. При отравлении этиленгликолем - раннее развитие острой почечной недостаточности.
3. При отравлении дихлорэтаном - раннее развитие острой печеночной недостаточности.
4. При отравлении трихлорэтиленом - ранние изменения активности ЦНС, выражающиеся прежде всего в развитии галлюцинаторно-деллириозного синдрома.

Знание и соблюдение этих принципов диагностики позволит в ранние сроки с достаточной степенью достоверности установить причину отравления и назначить адекватное лечение.

### **Вопросы для самоконтроля:**

- 1.Токсикологическая характеристика спиртов: механизм действия, клиника отравления, принципы лечения (схема антидотной терапии).
- 2.Токсикологическая характеристика хлорированных углеводов: механизм действия, клиника отравления, принципы лечения (схема антидотной терапии).

## **Заключение**

Рассмотренные в настоящем руководстве основы токсикологии токсичных химических веществ имеют особую актуальность для практической деятельности врачей Волгоградского региона. Волгоград – один из крупнейших индустриальных центров Поволжья, важнейший производитель в Российской Федерации хлорорганической и промышленной продукции. На территории города сосредоточено 170 потенциально опасных объектов экономики, что обуславливает I категорию химической опасности города. На территории города сосредоточено 26 химически опасных объектов, наиболее крупные из которых ОАО «Химпром», ОАО «Каустик», ВОС Краснооктябрьского района, ФГУП ПО «Баррикады», ООО «ЛУКойл-ВНП». Суммарное содержание АОХВ – 3538,39 тонн, в том числе: хлор – 3069,5 тонны, аммиак – 556,4 тонны, фосген – 41,99 тонны, фтористый водород – 306 тонн. Периодически происходит скопление значительного количества железнодорожных цистерн с различными АОХВ на сортировочных и узловых станциях им.М.Горького, Сарепта, пропускная способность которых составляет 80 и 60 пар поездов в сутки. Все это обуславливает реальную опасность возникновения чрезвычайных ситуаций с выбросом АОХВ. В связи с этим врач любой специальности должен быть готов к участию в ликвидации медико-санитарных последствий химической аварии, обладать теоретическими знаниями механизма действия ТХВ, патогенеза интоксикации химической этиологии, а также практическими навыками диагностики и лечения отравлений токсическими веществами.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОХВ - аварийно-опасные химические вещества

АХЭ – ацетилхолинэстераза

АХ – ацетилхолин

ОВ - отравляющие вещества

ТХВ ОЯД – токсические химические вещества общеядовитого действия

ТХВ НТД - токсические химические вещества нейротоксического действия

ТХВ ПД - токсические химические вещества пульмонотоксического действия

ТХВ ЦД - токсические химические вещества цитотоксического действия

ТХВ РД - токсические химические вещества раздражающего действия

ТХВ – токсичные химические вещества

ФОС – фосфоорганические соединения

ХР – холинорецептор

ЯТЖ – ядовитые технические жидкости

## Вопросы тестового контроля

### ***1. Механизм токсического действия синильной кислоты***

1. Преимущественно алкилируют азотистые основания нуклеиновых кислот.
2. Преимущественно угнетают тиоловые ферменты.
3. Угнетают цитохромоксидазу, вызывая тем самым тканевую гипоксию.
4. Угнетают ацетилхолинэстеразу, действуют на рецептор постсинаптической мембраны, угнетают другие ферменты.

### ***2. Медико-тактическая характеристика очага химического поражения синильной кислотой***

1. Очаг поражения быстродействующими стойкими ОВ.
2. Очаг поражения стойкими ОВ замедленного действия.
3. Очаг поражения нестойкими ОВ замедленного действия.
4. Очаг поражения нестойкими быстродействующими ОВ.

### ***3. Профилактика поражений синильной кислотой***

1. Противогаз.
2. Противогаз и средства защиты кожи, частичная санитарная обработка жидкостью ИПП.
3. Противогаз и средства защиты кожи, частичная санитарная обработка жидкостью ИПП, применение профилактического антидота из индивидуальной аптечки.
4. Противогаз, частичная санитарная обработка водой с мылом.

### ***4. Антидоты синильной кислоты***

1. Афин, атропин, дипироксим
2. Унитиол
3. Антидотов нет
4. Амилнитрит, антициан, хромосмон, тиосульфат натрия, глюкоза

### ***5. Первая медицинская помощь при поражении синильной кислотой***

1. Надевание противогаза, введение ингаляционного антидота в подмасочное пространство противогаза, вынос (выход) из зараженного района.
2. Надевание противогаза, вынос (выход) из зараженного района, укрытие от холода, купирование рефлекторного апноэ.
3. Надевание противогаза, в порядке взаимопомощи противогаз надевается после обработки глаз водой из фляги и лица жидкостью ИПП при подозрении на заражение кожи лица, частичная санитарная обработка жидкостью ИПП, искусственное вызывание рвоты при пероральном отравлении.
4. Надевание противогаза, при попадании ОВ на кожу лица противогаз надевается только после обработки ИПП, частичная санитарная обработка жидкостью ИПП, введение антидота из индивидуальной аптечки, искусственная вентиляция легких, вынос (выход) из зараженного района.

### ***6. Механизм токсического действия люизита***

1. Угнетают ацетилхолинэстеразу, действуют на рецептор постсинаптической мембраны, угнетают другие ферменты.

2. Преимущественно алкилируют азотистые основания нуклеиновых кислот.
3. Преимущественно угнетают тиоловые ферменты.
4. В механизме токсического действия выделяют местные биохимические изменения, нервно-рефлекторные влияния и эндокринные расстройства, формирующие токсический отек легких.

### **7. Профилактика поражений ипритом**

1. Противогаз.
2. Противогаз и средства защиты кожи, частичная санитарная обработка жидкостью ИПП.
3. Противогаз и средства защиты кожи, частичная санитарная обработка жидкостью ИПП, применение профилактического антидота из индивидуальной аптечки.
4. Противогаз, частичная санитарная обработка водой с мылом.

### **8. Антидоты зарина**

1. Афин, атропин, дипироксим
2. Унитиол
3. Антидотов нет
4. Амилнитрит, антициан, хромосмон, тиосульфат натрия, глюкоза

### **9. Первая медицинская помощь при поражении фосгеном**

1. Надевание противогаза, введение ингаляционного антидота в подмасочное пространство противогаза, вынос (выход) из зараженного района.
2. Надевание противогаза, вынос (выход) из зараженного района, укрытие от холода, купирование рефлекторного апноэ.
3. Надевание противогаза, в порядке взаимопомощи противогаз надевается после обработки глаз водой из фляги и лица жидкостью ИПП при подозрении на заражение кожи лица, частичная санитарная обработка жидкостью ИПП, искусственное вызывание рвоты при пероральном отравлении.
4. Надевание противогаза, при попадании ОВ на кожу лица противогаз надевается только после обработки ИПП, частичная санитарная обработка жидкостью ИПП, введение антидота из индивидуальной аптечки, искусственная вентиляция легких, вынос (выход) из зараженного района.

### **10. Температура кипения синильной кислоты**

1.  $151^{\circ}$
2.  $26^{\circ}$
3. около  $300^{\circ}$
4.  $217^{\circ}$

### **11. Стойкость синильной кислоты**

1. Летом – несколько суток, зимой – несколько недель.
2. Летом – до 10 минут, зимой – не более часа.
3. Летом – несколько суток, зимой – несколько до недели.
4. Летом – несколько часов, зимой – несколько суток.

### **12. Антидоты фосгена**

1. Афин, атропин, дипироксим
2. Антидотов нет
3. Унитиол
4. Амилнитрит, антициан, хромосмон, тиосульфат натрия, глюкоза

### **13. Температура кипения фосгена**

1. 8,2<sup>0</sup>
2. 170<sup>0</sup>
3. 217<sup>0</sup>
4. около 300<sup>0</sup>

### **14. Стойкость фосгена**

1. Летом – несколько суток, зимой – несколько недель
2. Летом – несколько суток, зимой – до недели
3. Летом – до часа, зимой – несколько часов
4. Летом – несколько часов, зимой – несколько суток

### **15. Дегазация фосгена**

1. Щелочи, аммиак
2. Хлорактивные вещества
3. Не требуется
4. Щелочи и хлорактивные вещества

### **16. Механизм токсического действия фосгена**

1. Угнетают ацетилхолинэстеразу, действуют на рецептор постсинаптической мембраны, угнетают другие ферменты.
2. Преимущественно алкилируют азотистые основания нуклеиновых кислот.
3. Преимущественно угнетают тиоловые ферменты.
4. В механизме токсического действия выделяют местные биохимические изменения, нервно-рефлекторные влияния и эндокринные расстройства, формирующие токсический отек легких.

### **17. Профилактика поражений фосгеном**

1. Противогаз и средства защиты кожи, частичная санитарная обработка жидкостью ИПП
2. Противогаз и средства защиты кожи, частичная санитарная обработка жидкостью ИПП, применение профилактического антидота из индивидуальной аптечки
3. Противогаз, частичная санитарная обработка водой с мылом
4. Противогаз

### **18. Антидоты С S**

1. Аминостигмин
2. Будаксим, атропин, дипироксим
3. Антидотов нет
4. Фицилин

### **19. Первая медицинская помощь при поражении ДМ**

1. Надевание противогаза, закладывание под шлем-маску раздавленной ампулы с фицилином, вынос (выход) из зараженной зоны, укрытие от холода, купирование рефлекторного апноэ.
2. Надевание противогаза, введение ингаляционного антидота в подмасочное пространство противогаза, эвакуация из очага.
3. Надевание противогаза после обработки кожи лица и глаз водой с мылом, частичная санитарная обработка водой с мылом, фиксация к носилкам, эвакуация из очага.

4. Надевание противогаза после обработки кожи лица и глаз водой с мылом, введение в подмасочное пространство ингаляционного антидота, частичная санитарная обработка водой с мылом, введение наркотического анальгетика из аптечки индивидуальной эвакуация из очага, искусственная вентиляция легких при рефлекторном апноэ.  
стойким ОВ.

#### **20. Механизм токсического действия ДМ**

1. Извращение обмена серотонина и дофамина.
2. Целой молекулой и продуктами гидролиза на чувствительные нервные окончания открытых слизистых.
3. Блокирование центральных м-холинореактивных структур.
4. В механизме токсического действия выделяют местные биохимические изменения, нервно-рефлекторные изменения и эндокринные расстройства, формирующие токсический отек легких.

#### **21. Медико-тактическая характеристика очага химического поражения ДМ**

1. Очаг поражения нестойким быстродействующим ОВ.
2. Очаг поражения быстродействующим замедленного действия.
3. Очаг поражения нестойким ОВ замедленного действия
4. Очаг поражения стойким ОВ замедленного действия.

#### **22. Антидоты С N**

1. Аминостигмин
2. Будаксим, атропин, дипироксим
3. Антидотов нет
4. Фицилин

#### **23. Первая медицинская помощь при поражении С N**

1. Надевание противогаза, закладывание под шлем-маску раздавленной ампулы с фицилином, вынос (выход) из зараженной зоны, укрытие от холода, купирование рефлекторного апноэ.
2. Надевание противогаза, введение ингаляционного антидота в подмасочное пространство противогаза, эвакуация из очага.
3. Надевание противогаза после обработки кожи лица и глаз водой с мылом, частичная санитарная обработка водой с мылом, фиксация к носилкам, эвакуация из очага.
4. Надевание противогаза после обработки кожи лица и глаз водой с мылом, введение в подмасочное пространство ингаляционного антидота, частичная санитарная обработка водой с мылом, введение наркотического анальгетика из аптечки индивидуальной, эвакуация из очага, искусственная вентиляция легких при рефлекторном апноэ.

#### **24. Первая медицинская помощь В Z**

1. Надевание противогаза после обработки кожи лица и глаз водой с мылом, введение ингаляционного антидота в подмасочное пространство противогаза, частичная санитарная обработка водой с мылом, искусственная вентиляция легких, вынос из очага, введение наркотических анальгетиков из аптечки индивидуальной
2. Надевание противогаза, введение ингаляционного антидота в подмасочное пространство, вынос (выход) из очага

- 3.Надевание противогаза после обработки кожи лица и глаз водой с мылом, частичная санитарная обработка водой с мылом, фиксация к носилкам, эвакуация из очага поражения
4. Надевание противогаза, вынос из очага, укрытие от холода, искусственная вентиляция легких при рефлексорном апноэ

### ***25.Механизм токсического действия В Z***

- 1.Извращение обмена серотонина и дофамина
- 2.Преимущественно угнетают тиоловые ферменты
- 3.Угнетают ацетилхолинэстеразу, действуют на рецептор постсинаптической мембраны, угнетают другие ферменты
- 4.Блокирование центральных м-холинореактивных структур

Ответы: 1-3, 2-4, 3-1, 4-4, 5-1, 6-3, 7-2, 8-1, 9-1, 10-2, 11-2, 12-2, 13-1, 14-4, 15-3, 16-4, 17-4, 18-4, 19-2, 20-2, 21-1, 22-4, 23-2, 24-2, 25-4, 26-2



## Литература:

1. Указания по военной токсикологии. М., Воениздат, 2000 г.
2. Профилактика, диагностика и лечение острых отравлений в войсках. Методические указания. М., Воениздат, 1983.
3. Военная токсикология, радиология и медицинская защита. Под ред. Н.В. Саватеева. Л., 1979.
4. Каракчиев Н.И. Токсикология отравляющих веществ и защита от ядерного и химического оружия. Ташкент, 1987.
5. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. М., Медицина, 1982.
6. Неотложная помощь при острых отравлениях. Справочник по токсикологии. Под ред. С.Н. Голикова. М., Медицина, 1975.
7. Токсикология. Том 10. Достижения советской токсикологии. М., 1978.
8. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. Руководство для врачей. М., Медицина, 1989.
9. Военная токсикология, радиология и защита от оружия массового поражения. Под ред. И.С. Бадюгина. М., Воениздат, 1992.
10. Максимов М.Г. Защита от сильнодействующих ядовитых веществ. М., Энергоатомиздат, 1993.
11. Голиков С.Н. Руководство по токсикологии отравляющих веществ. М., Медицина, 1972.
12. Общая токсикология. Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. М., Медицина, 2002 г. доказательная медицина.