

ЗАНЯТИЕ 8. Токсичные химические вещества цитотоксического действия

Вопрос 1. Общая характеристика, классификация токсичных химических веществ цитотоксического действия.

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.

Цитотоксиканты (по механизму действия) можно отнести к одной из следующих групп:

1. Ингибиторы синтеза белка и клеточного деления.

1.1. Алкилирующие соединения (сернистый и азотистый иприты, йодистый метил, бромистый метил, хлористый метил),

1.2 Неалкилирующие соединения (рицин).

2. Тиоловые яды (люизит, соединения мышьяка и тяжелых металлов).

3. Токсичные модификаторы пластического обмена (диоксины, бифенилы).

Технический *иприт* - маслянистая жидкость темно-бурого цвета с запахом чеснока или горчицы. Химически чистый иприт - бесцветная жидкость, почти без запаха, температура кипения 217⁰С, температура плавления +14⁰С. Тяжелее воды, пары тяжелее воздуха, летучесть низкая.

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.

Стойкость на местности высока. Создает стойкие, медленно действующие очаги химического поражения. Находится на вооружении армий многих государств как табельное боевое отравляющее вещество. Для дегазации иприта используются хлорактивные вещества: хлорамин, хлорная известь, дихлорамин.

Люизит – темно-бурая жидкость с запахом герани. Температура кипения 170⁰С, температура плавления – 18⁰С. Тяжелее воды, тяжелее воздуха, летучесть низкая. В воде растворяется плохо, в органических растворителях – хорошо, легко проникает в различные материалы. Стойкость на местности высока. Создает стойкие, быстро действующие очаги химического поражения. Является запасным табельным боевым отравляющим веществом

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.

Отличительной особенностью рассматриваемой группы токсикантов является их выраженная способность к кумуляции с признаками токсического действия после продолжительного латентного периода.

Вопрос 2. Патогенез поражений ингибиторами синтеза белка и клеточного деления алкилирующего действия (ипритом)

Различают местное и общерезорбтивное действие алкилирующих соединений.

Местное действие 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 вследствие ингибирования ферментов углеводного обмена (гексокиназы, НАД и др.), с блокированием гликолиза и

процессов тканевого дыхания в клетках, что приводит к гипоксии. Клетки базального слоя эпидермиса кожи гибнут (некротическое действие). 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. 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 м²) и быстро поступают в кровь через легочные капилляры.

Действуя целой молекулой иприт взаимодействует с имидазольными активными группами аминокислот, входящих в состав ДНК и РНК. Наибольшей чувствительностью к иприту обладает аминокислота гуанин. В результате взаимодействия яда с гуанином происходит алкилирование последнего. Алкилирующее действие иприта - это биохимическая реакция, в ходе которой молекула иприта вытесняет функциональную группу нуклеопротеида. Видоизмененный в результате воздействия иприта гуанин мешает образованию нуклеотидного комплекса, тем самым нарушается процесс синтеза ДНК из нуклеотидов, нарушается полимеризация нуклеиновых кислот, формирующих генетический код клетки.

Кроме этого, в результате гидролитического расщепления иприта образуются токсичные метаболиты, несущие электрический заряд ониевые соединения (при метаболизме сернистого иприта образуется сульфоний-катион, азотистого – аммоний-катион). Ониевые соединения вызывают ионизацию воды и липидов (образуются активные радикалы Н, ОН и другие, а также перекисные соединения), которые, вступая в реакцию с тиоловыми группами белков, нарушают их структуру. Развивается действие, сходное с действием ионизирующих излучений.

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*).

Способность алкилирующих соединений вызывать хромосомные мутации и гибель быстро делящихся клеток используют при создании противоопухолевых препаратов. Так, на основе хлорэтиламинов (азотистый иприт) созданы высокоэффективные цитостатики (циклофосфамид, хлорамбуцил и др.).

Являясь полиэнзиматическим ядом, иприт оказывает избирательное действие на некоторые ферменты. Алкилируя гексокиназу, обеспечивающую фосфорилирование глюкозы, иприт нарушает углеводный обмен. Он угнетает диаминооксидазу, инактивирующую гистамин, что приводит к нарушению обмена последнего. Снижается активность холинэстеразы, каталазы, липазы и целого ряда других ферментов. Особенно сильно способен угнетать активность холинэстеразы азотистый иприт, при смертельном поражении которым появляются судороги и другие симптомы, как при поражении ФОС.

В сердечно сосудистой системе, помимо поражения капилляров, иприт оказывает блокирующее действие на альфа-адренорецепторов сосудов, что сопровождается расширением сосудов и падение артериального давления (коллапс, шок), а также оказывает токсическое действие на кардиомиоциты, что клинически будет проявляться острой сердечно-сосудистой недостаточностью.

Таким образом, основными патогенетическими особенностями действия иприта на организм являются следующие:

1. Отсутствие болевых ощущений в момент контакта тканей с ОВ («коварство» яда).

2. Возникновение воспаления, некрозов в любой ткани, на которую воздействовал иприт (некротический яд).
3. Мутагенное и тератогенное действие.
4. Радиомиметическое действие (угнетение размножения, деления, роста клеток, особенно в органах кроветворения).
5. Нарушение обмена веществ (кахексия).
6. Снижение иммунологических свойств организма (присоединяется вторичная инфекция).
7. Медленное заживление пораженной поверхности (до 65 суток).
8. Сенсибилизация организма к повторному контакту с ядом.

Вопрос 3. Клинические особенности и классификация поражений ипритом.

Иприт универсален по путям поступления в организм: ингаляционно, через неповрежденную кожу, через рот с зараженной водой и пищей, через раневую и ожоговую поверхности.

Действие иприта многообразно. Он, поражает кожу, органы зрения, дыхания, пищеварения и вызывает общую интоксикацию.

В силу специфического действия иприта поражения этим ОВ характеризуются следующими общими закономерностями:

- отсутствием признаков раздражения, болевых ощущений в момент контакта с ипритом;
- наличием скрытого периода действия — время появления первых признаков поражения зависит от дозы иприта (концентрации), места аппликации, агрегатного состояния вещества;
- повышение риска инфицирования в местах поражений вследствие снижения иммунологической резистентности организма;
- вялым течением воспалительного процесса, замедленным восстановлением тканей, длительными сроками лечения;
- повышением чувствительности к повторному воздействию иприта и возможностью рецидивирования локальных поражений.

Клиника ипритных поражений зависит от пути поступления яда и вида его использования - пареообразный или капельно-жидкий. Из многообразия клинических форм как наиболее типичные можно выделить:

- поражение пареообразным ипритом глаз, органов дыхания и кожных покровов (сочетанные поражения);
- изолированные поражения глаз капельным ипритом;
- изолированные поражения кожных покровов капельным ипритом;
- поражение органов пищеварения.

Для каждой из форм вероятно различная степень поражения (легкая, средняя, тяжелая).

В тяжелых случаях к местным поражениям глаз, органов дыхания и кожных покровов присоединяются симптомы ипритной резорбции (общетоксические).

Общетоксическое действие иприта проявляется в повышении температуры тела, адинамией, появлении тошноты, рвоты, поносов, изменений функций сердечно-сосудистой системы (тахикардия, снижение артериального давления, острая сердечно-сосудистая недостаточность), понижении диуреза, изменениях в моче (протеинурия, цилиндрурия) и в крови (нейтрофильный лейкоцитоз, сменяющийся лейкопенией), а также в глубоких нарушениях обмена веществ (повышение содержания в моче креатинина, понижение массы тела). Наиболее длительно сохраняются кахексия и анемия.

Вопрос 4. Клинические проявления поражении пареообразным ипритом глаз, органов дыхания и кожных покровов.

Данный вид поражений ипритом является наиболее частой клинической формой поражения, особенно в условиях боевого применения отравляющего вещества, в зависимости от дозы токсиканта и времени экспозиции различают легкую, среднюю и тяжелую степень поражений (табл. 1).

Поражение *легкой степени* проявляется по окончании скрытого периода (2—12ч). Первыми признаками являются: светобоязнь, слезотечение, гиперемия и незначительная отечность конъюнктивы, сопровождающиеся жалобами на ощущение песка в глазах. Постепенно эти симптомы нарастают.

тают, через 6—12 ч с момента действия иприта возникает чувство царапания и саднения в носу, носоглотке, першение в горле, сильный насморк, сухой кашель, афония; при осмотре заметна гиперемия слизистых и зева, небольшая отечность небных дужек. Несколько позже (спустя 12 ч после пребывания на участке заражения) может проявиться поражение кожных покровов.

Ипритная эритема возникает на участках кожи, наиболее чувствительных к иприту (мошонка, паховая область, внутренняя поверхность бедер, подмышечные впадины), а также в местах наибольшего прилегания и трения одежды (шея, поясничная область). *Наиболее чувствительным к парам иприта участком является мошонка*; ее поражение служит первым диагностическим признаком ипритного воздействия на незащищенную кожу человека. Ипритная эритема не отличается яркой краснотой (имеет цвет «семги»), безболезненна. Нередко возникает зуд пораженных участков кожи, усиливающийся в ночное время, при согревании. На третьи сутки на периферии эритемы появляется зона застойной гиперемии, распространяющаяся к центру, на четвертые — пятые сутки она сменяется пигментацией, идущей от периферии к центру с последующим шелушением кожи. Через 7—10 сут признаки поражения разрешаются полностью.

Симптомы интоксикации при легких поражениях нарастают медленно; к ним присоединяются головная боль, тошнота и рвота. Развивающиеся при этом явления риноларингита, катарального конъюнктивита, диффузного эритематозного дерматита достигают наибольшей интенсивности на вторые сутки, после чего постепенно сглаживаются.

Поражение *средней степени* характеризуется более ранним появлением (3—6 ч) и более быстрым развитием перечисленных выше симптомов. Значительное ухудшение состояния пострадавшего отмечается на вторые сутки. При сочетанном поражении глаз, дыхательных путей и кожи ведущими становятся признаки поражения дыхательных путей и общей интоксикации.

Усиливается кашель, вначале сухой с болевыми ощущениями за грудиной, затем с выделяемой мокротой. Появляется сильная головная боль, температура тела повышается до 38°C, при аускультации определяют жесткое дыхание и рассеянные сухие хрипы в легких. Развившийся трахеобронхит нередко имеет псевдомембранозный характер (образуется пленка из омертвевшей слизистой трахеи и бронхов, пропитанной фибрином и лейкоцитами), что предрасполагает к затяжному течению процесса (до 4 нед) и развитию начальных осложнений.

Сопутствующие этому поражения кожи и глаз обычно протекают в виде гнойного конъюнктивита и поверхностного эритематозно-буллезного дерматита с благополучным разрешением к исходу 1 - 2 недели.

При *тяжелой степени* поражения, вызванной действием парообразного иприта, скрытый период еще короче (1—3 ч). Очень быстро нарастают слезотечение, светобоязнь, неприятное ощущение песка в глазах, болезненность глазных яблок, блефароспазм и резкий отек конъюнктивы. Вскоре появляются признаки поражения дыхательных путей (насморк, мучительный кашель, ослабление звучности голоса), а также поражения кожи. На вторые сутки, кроме отека и гиперемии конъюнктивы, обнаруживают диффузное облаковидное помутнение роговицы. В результате быстрого присоединения вторичной инфекции выделения из глаз и носа становятся серозно-гнойными.

К концу вторых — началу третьих суток состояние больного заметно ухудшается: температура тела достигает 39 °С, нарастает одышка, появляется цианоз кожных покровов и слизистых, усиливается кашель с выделением серозно-гнойной мокроты; отмечается тахикардия. Больные заторможены, сознание спутанное. Над легкими определяются участки укорочения перкуторного звука; на фоне жесткого дыхания и обильных сухих хрипов выслушиваются мелкопузырчатые хрипы, развивается очаговая пневмония.

Типичным является нисходящий характер поражений дыхательных путей. Развитию очаговой пневмонии предшествуют симптомы ринофаринголарингита (первые сутки) и трахеобронхита (вторые сутки). К этому времени заметно нарастают явления общей интоксикации (адинамия, тахикардия, нефропатия, недостаточность кровообращения). Для очаговой пневмонии характерно затяжное течение, возможны осложнения (абсцесс легкого, абсцедирующая пневмония, гангрена легкого), которые в значительной степени отягощают ипритное поражение.

У больных поражения глаз (кератоконъюнктивит) и кожи (распространенный эритематозно-буллезный дерматит) заканчиваются благополучно в течение 2—4 нед, а общее выздоровление затягивается на срок свыше 1—1,5 мес.

Распределение поражений парообразным ипритом по степени тяжести.

Степень тяжести	Клинические проявления	Срок лечения
Легкая степень	<ul style="list-style-type: none"> - катаральный конъюнктивит - ринит - ларингит - ларингофарингит - эритематозный ограниченный дерматит 	7 – 10 дней
Средней степени тяжести	<ul style="list-style-type: none"> - гнойный конъюнктивит - трахеобронхит - эритематозно-буллезный ограниченный дерматит 	3 – 4 недели
Тяжелая степень	<ul style="list-style-type: none"> - кератоконъюнктивит - пневмония - распространенный эритематозно-буллезный дерматит - проявления общей резорбции (сердечно-сосудистая недостаточность, токсическая энцефалопатия, панмиелофтиз, кахексия). 	Несколько месяцев

Вопрос 5. Клинические проявления поражений капельно-жидким ипритом

Капельно-жидкий иприт вызывает локальные поражения кожи, глаз, желудочно-кишечного тракта.

Поражение кожи каплями иприта протекает различно в зависимости от дозы токсиканта и анатомической особенности пораженного участка (локализации поражения).

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 пу-

зырьки, 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 всю 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 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.

Поражение органа зрения капельным ипритом протекает очень тяжело. После короткого скрытого периода (1—2 ч) быстро возникают слезотечение, светобоязнь, сильные боли, хемоз. На вторые сутки намечается диффузное помутнение роговицы. Затем присоединяется вторичная инфекция. Возникает изъязвление, возможна перфорация роговицы. Течение болезни длительное (4—6 мес). Осложнения: панофтальмит, рубцовая деформация век. Отдаленные последствия: стойкая светобоязнь, помутнение роговицы, снижение остроты зрения.

Поражение органов пищеварения наблюдается при употреблении зараженных ипритом воды или пищи. Скрытый период непродолжителен (30—60 мин). Появляются сильные боли в эпигастриальной области, тошнота, рвота, жидкий стул. Развиваются признаки общетоксического действия (слабость, угнетенное состояние, тахикардия, снижение артериального давления).

Дальнейшее течение отравления определяется степенью общетоксических проявлений и интенсивностью местных изменений в желудке. Осложнения и последствия: прогрессирующее падение массы тела, анемия, лейкопения, атрофия слизистой желудка, длительные расстройства секреторной, кислотообразующей и моторной функций желудка.

Вопрос 6. Механизм токсического действия и клинические проявления поражений люизитом.

К особенностям токсического действия 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 ацетилхолинэстеразу), 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.).

Пути поступления люизита в организм те же, что и у иприта. Поражения люизитом кожи, глаз, органов дыхания во многом сходны с ипритными поражениями, однако они имеют некоторые особенности, позволяющие их дифференцировать.

Поражения кожи характеризуются резкой болезненностью, коротким скрытым периодом, резко выраженными явлениями отека тканей и более быстрым заживлением (табл. 2).

Табл. 2.

Сравнительная характеристика поражений кожи ипритом и люизитом

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

Поражения глаз 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 заболевания затягивается на 3-4 недели.

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

Ингаляционные поражения. 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 крайне 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.

При пероральном поражении 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.

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.

Вопрос 7. Антидотная терапия поражений люизитом.

В настоящее время отсутствуют эффективные антидоты иприта.

Антидотная терапия при поражении люизитом обусловлена 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 тиоарсенином, малотоксичен, хорошо растворим в воде и легко выводится из организма с мочой.

Унитиол выпускается 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 (30% унитиоловая мазь).

Вопрос 8. Лечение поражений ипритом и люизитом на этапах медицинской эвакуации.

Несмотря на замедленное проявление интоксикации, **первую помощь** необходимо оказывать немедленно после поражения. Она предусматривает следующие мероприятия:

- частичную санитарную обработку открытых участков кожи (кистей рук) и прилегающей к ним одежды жидкостью (индивидуального противохимического пакета (ИПП) и обильное промывание глаз водой (в течение первых 5 мин);
- надевание противогаза, в случае попадания аэрозоля на кожу лица противогаз надевается после обработки глаз водой из фляги и кожи лица жидкостью ИПП;

- в случае ранения кожу в окружности раны обработать, на рану наложить стерильную салфетку и марлевую повязку;
- в случае попадания ТХВ в желудок с пищей, водой необходимо выполнить беззондовое промывание желудка;
- эвакуация людей из очага поражения и быстрая смена одежды.

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, которая может быть дополнена заменой одежды и белья.

Основное внимание при оказании помощи обращают на пораженных с коллапсом, шоком. Используют сердечно-сосудистые средства, проводят инфузионную терапию. Пораженным люизитом начинают терапию унитиолом (делают его первую инъекцию).

При ингаляционных поражениях — промывание носоглотки раствором гидрокарбоната натрия и прием внутрь таблеток 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.

При пероральных поражениях - промывание желудка с последующим введением 10—15 г активированного угля. Для снижения резорбтивных проявлений внутривенно вводят 10—15 мл 30% раствора тиосульфата натрия, 5% раствор глюкозы, подкожно - витамины С и группы В.

При поражении глаз применяют 1 % раствор дикаина, промывают глаза 0,5% раствором хлорамина или 2% раствором гидрокарбоната натрия, за веки закладывают глазную мазь с антибиотиками. В связи с развитием светобоязни надевают пораженному темные очки или хотя бы защитный козырек.

Квалифицированная медицинская помощь включает в себя мероприятия, описанные ранее, но в более полном объеме. Проводится полная санитарная обработка пораженным легкой и средней степени, тяжелопораженным придется ограничиться частичной санитарной обработкой с заменой одежды и белья.

При тяжелых поражениях лечение направлено на купирование дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, предупреждение развития отека легких, инфекционных осложнений. 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 назначаются масляно-щелочные ингаляции.

При резорбтивном действии ТХВ необходимо:

- внутривенное введение 30 % раствора тиосульфата натрия по 10—20 мл;
- применение витаминов С, В₁, В₂, В₆, В₁₂, 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;
- при угнетенном состоянии — нейростимуляторы (кофеин, 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 раствором фурацилина. Для очищения ран применяют протеолитические ферменты (2 % раствор химотрипсина, стрептокиназы). После очищения язвы используют ускоряющие эпителизацию и заживление средства (мазь Вишневского и мази с антибиотиками). При болях назначают анальгетики.

Большинство пораженных ипритом или люизитом будут нуждаться в длительном лечении в специализированных стационарах. В зависимости от ведущего поражения их сортируют и транспортируют в соответствии с эвакуационным предназначением.

Вопрос 9. Поражения неалкилирующими ингибиторами синтеза белка (рицином).

Таинственный яд растительного происхождения «рицин» завоевал умы мировых и отечественных средств масс-медиа. Он становится главным оружием террористов, приходя на смену сибирской язве. Риксин 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 риксина невелико – около одной сотой грамма вполне достаточно. Это количество можно получить из нескольких десятков грамм семян.

Смерть от риксина наступает не ранее, чем через 15 часов. Вначале поднимается температура, возникают тошнота, рвота, кровавый понос, сильная боль в животе, судороги, психологическая заторможенность. Эпизоды мнимого благополучия сменяются утяжелением состояния. Летальный исход, как правило, наступает через 6-8 дней.

Создана вакцина от риксина – деактивированная форма токсина, обеспечивающая переносимость доз яда, в десятки раз превышающих смертельные. Действие вакцины пока испытано на лабораторных животных.

Вопрос 10. Поражения соединениями тяжелых металлов (тиоловые яды)

Соединения тяжелых металлов могут поступать в организм ингаляционно, через кожу и перорально. Однако если поступление ядов в дыхательные пути и на кожу, как правило, носит профессионально обусловленный характер, при бытовых отравлениях наибольшее значение имеет пероральный путь их попадания в организм. Поступившие в организм соединения металлом распределяются в органах и тканях крайне неравномерно. До 50 % поступившего 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, откладываясь затем в эритроцитах и тканях организма. В ЖКТ поглощается не более 10 % введенной ртути, но этот показатель существенно возрастает у детей, причем 75—90 % введенной дозы выводится через кишечник. В почки попадает 50—90 % ртути 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 свинца снижается вдвое примерно за 35—40 дней, то в костях этот показатель составляет примерно 27 лет. В зависимости от возраста в костях депонируется 75—94 % абсорбированного свинца.

Клинические проявления во многом обусловлены преимущественным воздействием на те или иные функциональные группы ферментов.

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 эндотоксический шок развивается в результате водно-электролитных нарушений, резорбции продуктов распада тканей.

3. Токсическая нефропатия и гепатопатия.

4. Токсическое поражение крови – внутрисосудистый гемолиз и гипохромная анемия (вследствие токсического угнетения костного мозга).

5. Нарушения со стороны ЦНС.

При отравлении соединениями тяжелых металлов отмечаются следующие *характерные симптомы*:

Отравления *ртутью и ее соединениями* сопровождаются рвотой, поносом с примесью слизи и крови, отеком языка, увеличением подчелюстных и околоушных желез, кровоточивостью десен. Затем появляется темная кайма на деснах и зубах. Поражение ЦНС приводит к развитию судорог, эпилептиформных 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 сердечно-сосудистая недостаточность, 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 1-2⁰С, рвота. Возможное поражение ЦНС проявляется в форме галлюцинаторных приступов, потери сознания.

Неотложная помощь при отравлении солями тяжелых металлов включает:

1. Промывание желудка до чистых промывных вод.
2. Унитиол внутривенно и по зонду в желудок до 4 мл/кг 5% раствора; тиосульфат натрия.
3. Инфузионная терапия с форсированным диурезом.
5. При нарушении водно-электролитного и кислотно-основного состояния проводят их коррекцию.
6. При кровотечениях - гемостатическая терапия и гемотрансфузии.
7. Глюкокортикостероиды.
8. С целью профилактики гепатотоксического действия ядов вводят липокаин, витамины группы В, аскорбиновую кислоту.

Вопрос 11. Токсические модификаторы пластического обмена. Поражения диоксином.

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 вершине этой цепи находится человек, и около 90 % диоксинов поступает к нему с животной пищей.

Диоксины очень трудны для обнаружения. 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.

Физико-химические свойства. Диоксин - белое кристаллическое вещество. Температура плавления 305-307⁰С. 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 750⁰С, а эффективно осуществляется при 1000⁰С;

- период их полураспада составляет от 10 до 20 лет;
- попадая в организм человека накапливаются, не разлагаются и не выводятся из организма.

Механизм токсического действия.

В организме 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 неизменным, в виде комплексов неустановленной пока природы. В печени отмечается выраженный очаговый центрлобулярный некроз, пролиферация эпителия желчных путей и желчного пузыря, накопление жиров в гепатоцитах. Довольно быстро после поступления яда в организм функциональные пробы показывают ухудшение экскреторных свойств печени, отмечается гипербилирубинемия.

Диоксин даже в ничтожных количествах подавляет жизнеспособность плода, нарушает процессы его формирования и внутриутробного развития (то есть оказывает эмбриотоксическое, тератогенное действие), вызывает генетические изменения в клетках пораженных организмов 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.

Клинические проявления.

Диоксины попадают в организм ингаляционно в виде пыли или аэрозоля, через желудок или при кожной 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.

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 - подкожной локализации, однако часть жидкости обнаруживается в брюшной, грудной полостях, в полости перикарда. 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. Первоначально появляется заболевание кожи - хлоракне (поражение сальных желез), сопровождающееся угреобразной сыпью на лице, шее, дерматитами, образованием долго незаживающих язв. Причем, 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: пораженный становится вялым, малоподвижным, характерны сонливость, головная боль, провалы в памяти, возможны суицидальные попытки.

Диоксины, подавляя иммунитет и грубо вмешиваясь в процессы деления и специализации клеток, провоцируют развитие онкологических заболеваний.

Диоксины нарушают репродуктивную функцию, резко замедляя половое созревание и нередко приводя к женскому и мужскому бесплодию. Они вызывают глубокие нарушения практически во всех обменных процессах, подавляют работу иммунной системы, приводя к состоянию так называемого "химического СПИДа".

Таким образом, диоксины - это **глобальные экотоксиканты**, обладающие мощным мутагенным, иммунодепрессантным, канцерогенным, тератогенным и эмбриотоксическим действием.

Вопрос 12. Поражения полихлорированными бифенилами.

Хлорированные бифенилы – смесь, получающаяся при действии хлора на бифенил. Применяются в промышленности под названием *совол*, используются также как смазочные материалы, диэлектрики, пластификаторы, фунгициды для защиты дерева, строительных конструкций, как теплоносители, как масла для трансформаторов и т.д.

Основные клинические проявления интоксикации – поражения печени (токсический гепатит) и токсический дерматиты.

Принципы лечения при отравлении бифенилами.

При нарушении функций печени и выявлении симптомов гепатита – прекращение работы с хлорированными бифенилами. Общеукрепляющее лечение, введение глюкозы (можно с инсулином). Высококалорийная диета, богатая углеводами и белками. Витаминотерапия (В₂, В₆, В₁₂, В₁₅, липоевая кислота, аскорбиновая кислота). Дуоденальное зондирование с серноокислой магнезией, ксилитом. Противопоказан прием алкоголя. Ограничение жиров в диете.

При поражении кожи – прекращение работы с хлорбифенилами и лечение по общим принципам дерматологии.