

ЗАНЯТИЕ 11. «Токсичные химические вещества общедовитого действия»

Вопрос 1. Общая характеристика и классификация токсичных химических веществ общедовитого действия (ТХВ ОЯД)

Общедовитым называется действие химических веществ на организм, сопровождающееся повреждением биологических механизмов энергетического обеспечения процессов жизнедеятельности.

Основным содержанием биоэнергетических процессов в организме является непрерывный синтез в клетках и поддержание на постоянном уровне концентрации богатых энергией (макроэргических) соединений, в частности, аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Источником, запасаемой в форме АТФ энергии, является биологическое окисление субстратов, образующихся в ходе метаболизма питательных веществ, поступающих из окружающей среды.

Практически любой токсикант, вызывая тяжелую острую интоксикацию, в той или иной степени нарушает энергетический обмен, то есть оказывает общедовитое действие. Однако в большинстве случаев нарушение биоэнергетики является лишь звеном в патогенезе токсического процесса, инициированного за счет иных механизмов.

Вместе с тем имеются вещества, способные первично повреждать систему энергообеспечения клеток, нарушая:

- механизмы транспорта кислорода кровью;
- механизмы биологического окисления;
- механизмы сопряжения биологического окисления и синтеза макроэргов (фосфорилирования).

Токсиканты, основным (первичным) механизмом повреждающего действия которых на организм является нарушение биоэнергетики, могут быть объединены в группу веществ общедовитого действия.

Важными особенностями токсического процесса, развивающегося при отравлении такими веществами, являются:

- быстрота развития острой интоксикации (короткий скрытый период, бурное течение токсического процесса);
- функциональный характер нарушений со стороны вовлеченных в токсический процесс органов и систем, отсутствие грубых структурно-морфологических изменений в тканях отравленных;
- вовлечение в патологический процесс преимущественно органов и систем с интенсивным энергообменом и, прежде всего, центральной нервной системы;
- закономерный характер развития нарушений со стороны ЦНС: возбуждение, переходящее в состояние гиперактивации, а затем глубокого угнетения (изменение сознания, судороги, кома и т.д.).

Классификация ТХВ ОЯД

1. Вещества, нарушающие кислородно-транспортные функции крови (яды крови):

- Вещества, образующие карбоксигемоглобин (оксид углерода, карбонилы металлов);
- Метгемоглобинообразователи (нитро- и аминосоединения ароматического ряда, нитробензол, анилин, нитриты, взрывные (пороховые) газы и др.);
- Вещества, разрушающие эритроциты - гемолитики (мышьяковистый водород, нафталин, фенилгидразин и др.).

2. Вещества, нарушающие процессы биоэнергетики (тканевые яды):

- Ингибиторы цепи дыхательных ферментов (синильная кислота и ее соединения - цианиды, сероводород и др.);
- Ингибиторы ферментов цикла Кребса (фторорганические соединения, фторуксусная кислота и др.);
- Разобщители тканевого дыхания (динитроортокрезол и др.).

Вопрос 2. Вещества, образующие карбоксигемоглобин (оксид углерода, карбонилы металлов). Механизм токсического действия.

Угарный газ - оксид углерода (СО) - газ без цвета и запаха, контакт с ним остается незамеченным. СО – продукт неполного сгорания углеродсодержащих веществ при пожарах, неисправности или неумелом пользовании печами, при работе двигателей внутреннего сгорания, во взрывных и пороховых газах (скопление его наблюдается в плохо проветриваемых помещениях).

Некоторые соединения окиси углерода с металлами - карбонилы (пентакарбонил железа, тетракарбонил никеля и др.) могут использоваться как химическое оружие. Пары карбониллов под действием активированного угля распадаются, выделяя окись углерода, которая не задерживается противогазом и проникает в организм. Карбонилы металлов являются сильными восстановителями, поражают слизистую оболочку дыхательных путей и приводят к развитию токсического отека легких. Смертельная концентрация карбониллов металлов - сотые доли миллиграмма на литр воздуха.

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. Диссоциация карбоксигемоглобина происходит в 3600 раз медленнее, чем диссоциация оксигемоглобина. По этой причине НЬСО очень быстро накапливается в крови даже при сравнительно небольшом содержании СО во вдыхаемом воздухе.

Помимо выключения части гемоглобина из транспорта кислорода, еще одним патогенетически важным звеном в нарушении дыхательной функции крови на фоне карбоксигемоглобинемии служит замедление диссоциации оксигемоглобина под влиянием НЬСО, что известно под названием **эффекта Холдена**. Так, в физиологических условиях повышение концентрации CO_2 в крови способствует ускоренному отщеплению O_2 от НЬ O_2 , при наличии НЬСО этот сбалансированный процесс нарушается. Принято считать, что суть эффекта Холдена заключается в том, что при взаимодействии СО с гемоглобином поступивший в кровь СО соединяется только с тремя из четырех атомов железа в молекуле гемоглобина, тогда как с 4-м атомом железа соединяется O_2 , сродство которого к этому атому железа резко возрастает, что, естественно, затрудняет диссоциацию оксигемоглобина.

Итак, основным пусковым механизмом развития специфической **гемической гипоксии** при отравлении СО является образование НЬСО, который утрачивает способность переносить кислород в сочетании с угнетающим влиянием на процесс диссоциации НЬ O_2 .

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,
- 70-80% - 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).

Кроме того, установлено, что токсическое действие оксида углерода на организм значительно сложнее и не ограничивается образованием карбоксигемоглобина. Оксид углерода проникает в ткани и может вступать в реакцию с другими ферментами и соединениями в момент, когда атом железа находится в восстановленной форме:

- с цитохромом а3 (цитохромоксидазой) и нарушает тканевое дыхание;
- с миоглобином, обеспечивающим работу мышц; происходит образование **карбоксимиогемоглобина**: при этом снижается снабжение мышц кислородом, развивается резкая мышечная слабость; нарушается депонирование кислорода, так как миоглобин – депо кислорода.
- с каталазой, что может приводить к накоплению токсичной перекиси водорода;
- с цитохромом Р-450 в печени, нарушая ее детоксицирующие функции.

Таким образом, гемическая гипоксия усугубляется присоединением тканевой гипоксии.

Вопрос 3. Клиническая картина отравления оксидом углерода.

I. Преимущественно поражается ЦНС (в первую очередь страдает от гипоксии).

1. Общемозговые нарушения: головная боль (типа «обруча»), головокружение, тошнота, рвота, потеря сознания.
2. Мозжечковые нарушения: шаткость походки, нарушение координации, судороги, миофибрилляции.
3. Пирамидные расстройства: повышение мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, появление патологических рефлексов.
4. Гипертермия центрального происхождения (!) – один из ранних признаков токсического отека мозга.
5. Психические нарушения:
 - возбуждение (вплоть до острого психоза с дезориентацией, зрительно-слуховые галлюцинации, мания преследования) – чаще бывает при эмоциональных воздействиях (пожар, взрывы бомб).
 - оглушение, сопор – при поражении выхлопными газами.
6. Отдаленные последствия – невриты, плекситы, радикулиты, парестезии, парезы, параличи, расстройства зрения, слуха, обоняния, вкуса.

II. Нарушение функции внешнего дыхания:

1. инспираторная одышка центрального генеза
2. бронхорея и саливация, приводящие к нарушению проходимости ВДП.

III. Нарушения сердечно-сосудистой системы.

1. гипоксия миокарда, приводящая к нарушению коронарного кровообращения (особенно у пожилых).
2. Угнетение сосудодвигательного центра – падение АД, коллапс.

IV. Трофические расстройства (позиционная травма)

1. буллезный дерматит.
2. ишемический полиневрит
3. некротический дерматомиозит (вплоть до мионеврального синдрома и острой почечной недостаточности).

В зависимости от концентрации СО в воздухе, длительности экспозиции 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 выраженная 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 38-40⁰С. Мышцы напряжены, может быть ригидность конечностей, сухожильные рефлексы повышены. Временами возможны приступы тони-

ческих или тонико-клонических судорог. В крови нейтрофильный лейкоцитоз, содержание СОНб – 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, 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.

Атипичные формы отравлений оксидом углерода.

Аноплексическая (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. 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

Агрессирующего 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,

Ашель, а в последующем развиваются воспалительные изменения – конъюнктивит, трахеобронхит, а при высоких концентрациях – отек легких.

Вопрос 4. Лечение отравлений оксидом углерода

Необходимо немедленно прекратить дальнейшее поступление оксида углерода (надевание фильтрующего противогаза с гопкалитовым патроном) и удалить пострадавшего из отравленной атмосферы. После выноса пострадавшего на свежий воздух следует освободить его от стесняющих элементов одежды, 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.

Основным средством терапии отравления оксидом углерода следует рассматривать кислород. При данной патологии он может быть приравнен к антидотам, в первые часы дается 100% кислород, в дальнейшем 40-50% смесь кислорода с воздухом.

При тяжелых отравлениях предпочтение следует отдать гипербарической оксигенации. 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.

В качестве антидота оксида углерода может применяться препарат **ацизол**, который при действии на гемоглобин уменьшает его сродство к СО, а также ускоряет диссоциацию оксигемоглобина. Вводится внутримышечно по 1 мл 6% раствора, возможно повторное введение через 1,5-2 часа. Снижает частоту развития энцефалопатии и других осложнений. Применяется и как профилактическое средство.

Для стимуляции дыхательного центра можно использовать карбоген (смесь кислорода с углекислым газом) с содержанием СО₂ 5 %.

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. Рекомендуется применять витамин В₁₂ и кобальт в виде соединений с ЭДТА. Цитохром С (по 10-30 мл внутримышечно) ускоряет выведение больных из оксигемоглобиновой комы.

Симптоматическая терапия.

1. Купирование возбуждения – седативные средства (сибазон 2 мл 0,5% раствора внутримышечно).
2. Купирование судорожного синдрома: барбитал, фенозепам, сернокислая магнезия.
3. При отеке мозга – диуретики (лазикс 40-80 мг), литический коктейль (аминазин 2,5%-2,0 мл, промедол 2%-1,0 мл, пипольфен 2,5%-2,0 мл), преднизолон 90-120 мг, хлорид кальция 10%-10,0 мл, краниocereбральная гипотермия. *Запрещено применение морфина!*
4. При обструкции и бронхоспазме – эуфиллин.
5. При сердечной недостаточности: кофеин 20%-1-2 мл, кордиамин 2 мл, коргликон 0,06%-1,0 мл. *Введение сердечно-сосудистых и дыхательных аналептиков для лечения тяжело пораженных без оксигенотерапии – противопоказано!*
6. Борьба с метаболическим ацидозом: гидрокарбонат натрия 2-6% 250-400 мл.
7. Витамины В₁, В₆.
8. Антибиотики для профилактики пневмонии.

Вопрос 5. Отравления метгемоглобинообразователями. Механизм токсического действия.

В основе метгемоглобинообразования лежит окисление гемоглобина различными окислителями, в результате чего железо гемоглобина из двухвалентного состояния (Fe²⁺) переходит в трехвалентное (Fe³⁺), т.е. образуется метгемоглобин (**MtHb**). Гемоглобин утрачивает при этом способность присоединять кислород и транспортировать его к органам и тканям, развивается **гемическая гипоксия**.

При наличии в крови 10 – 15% метгемоглобина состояние отравленных остается вполне удовлетворительным, при 25 – 30% появляются симптомы гипоксии: одышка, головная боль, беспокойство, тошнота, рвота, общая слабость; при 60-70% - может наступить смерть. По прекращении контакта с ядом наступает обратная диссоциация метгемоглобина с восстановлением гемоглобина со скоростью 2 – 10% в час.

Среди соединений, которые обладают способностью к метгемоглобинообразованию, наиболее известны amino- и нитропроизводные бензола, нитриты и нитраты, красная кровяная соль, бертолева соль и некоторые другие вещества.

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.

К метгемоглобинообразователям принадлежит также окись азота - NO (единственная среди окислов азота, обладающая этим свойством) за счет превращения ее в организме в нитриты.

В результате метгемоглобинообразования снижается кислородная емкость крови (артериальная гипоксемия). Кровь приобретает характерную для метгемоглобина «шоколадную» окраску.

В тяжелых случаях интоксикации вследствие дегенеративных изменений в эритроцитах и понижения их резистентности наступает гемолиз и вторичная гемолитическая анемия (на 3-5-е сутки после отравления). При этом может наблюдаться гемоглобинурия, поражение почек (нефропатия с различной степенью острой почечной недостаточности) и печени (токсическая гепатопатия).

Помимо инактивации гемоглобина перечисленные токсические вещества вызывают другие патологические изменения во многих органах и системах. Так, при действии некоторых нитритов может развиваться тяжелая острая сосудистая недостаточность (нитритный шок), кома, отек легких. Клиническая картина отравлений метгемоглобинообразователями отличается большой вариабельностью. В одних случаях на первый план выступают изменения со стороны органов дыхания, в других - сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, в третьих - системы крови.

Вопрос 6. Отравления анилином

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

Отравления возможны как ингаляционно, так и перкутанно. Летальная доза составляет 15-30 г чистого анилина.

Токсическое действие связано с превращением оксигемоглобина в метгемоглобин, с дегенерацией эритроцитов, наркотическим действием на ЦНС, а также дистрофией паренхиматозных органов.

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.

Вопрос 7. Отравления нитробензолом

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.

При вдыхании больших количеств в виде горячих паров 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.

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

Вопрос 8. Гемолитики. Механизм токсического действия. Клинические проявления.

Существует так называемый первичный или внутрисосудистый гемолиз, характерный для воздействия ряда соединений. К ним относятся мышьяковистый водород, нафталины, фенилгидразин, уксусная эссенция и другие соединения.

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 изменения белковых структур мембраны, нарушаются их связи с липидами, вплоть до разрыва. В итоге повреждается оболочка эритроцитов.

Второй вариант механизма гемолиза заключается в ингибировании химическими веществами ряда ферментных систем эритроцитов.

Мышьяковистый водород является классическим гемолитиком, вызывающим первичный внутрисосудистый гемолиз за счет блокады SH-групп мембраны эритроцитов.

При легких формах острой интоксикации появляются общая слабость, головная боль, тошнота, незначительный озноб. 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.

Распад эритроцитов приводит к выраженной анемии, гемоглобинурии, протеинурии с развитием олигурии, анурии, азотемии и других признаков острой почечной недостаточности.

В связи с гемолизом также грубо нарушается пигментный обмен с развитием билирубинемии первоначально за счет не прямой фракции, впоследствии 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.

Механизм гемолитического действия **нафталина** близок к таковому, свойственному мышьяковистому водороду. Поражение крови по типу гемолиза под влиянием нафталина характерно только при хроническом отравлении.

К гемолитикам - ингибиторам фермента Г-6-ФДГ относятся **фенилгидразин** и его производные. Острое отравление фенилгидразином характеризуется анемией с высоким ретикулоцитозом и билирубинемией за счет не прямой 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.

Вопрос 9. Ингибиторы цепи дыхательных ферментов. Отравления цианидами. Механизм токсического действия.

К цианидам относятся: синильная кислота, калия и натрия цианид, хлорциан, бромциан. В качестве оружия массового поражения наиболее вероятно применение синильной кислоты, которая состоит в арсенале средств химического поражения многих стран. Возможно использование производных синильной кислоты в качестве диверсионных агентов. Сама кислота и ее соли широко используются в промышленности (для извлечения золота и серебра из руд), в химическом синтезе (синтетических волокон, пластмасс и т.д.), в сельском хозяйстве (для борьбы с вредителями плодовых деревьев).

Синильная кислота - жидкость с высокой летучестью. Стойкость синильной кислоты наименьшая из всех ТХВ - летом до 10 минут, зимой - до 1 часа. Дегазации синильная кислота не требует.

Основной путь поступления – ингаляционный, реже – внутрь с зараженной пищей или водой. 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.

Синильная кислота нарушает окислительно-восстановительные процессы в тканях, что приводит к нарушению тканевого дыхания и развитию **гипоксии тканевого типа**.

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 (флавиномононуклеотид) и ФАД (флавинадениннуклеотид), после этого передаются на кофермент Q, (КоQ, убихинон). Затем электроны передаются на цитохромную систему - цитохромы b₁, c₁, c, a и a₃. Цитохром a₃ называется также цитохромоксидазой.

Цитохромоксидаза представляет собой сложный белковый фермент, по своему строению близкий к гемоглобину, состоит из белковой части и геминной 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.

Циангруппа обладает свойством легко соединяться с трехвалентным железом окисленной формы цитохромоксидазы (цитохрома a₃) вместо электрона, перенесенного на кислород. Происходит инактивация цитохромоксидазы, поэтому она теряет способность переносить кислород из крови в ткани, что приводит к угнетению тканевого дыхания. Тканевое дыхание угнетается на 90-95%, хотя содержание кислорода в крови повышено.

Характерным признаком тканевой гипоксии является артериализация венозной крови, когда венозная кровь приобретает ярко-алую окраску и содержит много кислорода, как и артериальная. При этом наблюдается розовая или ярко-красная окраска кожи, слизистых оболочек и внутренних органов.

Кроме того, предполагают наличие прямого действия молекул яда на ЦНС (на дыхательный и сосудодвигательный центры, на каротидные клубочки). С этим связывают молниеносные формы отравлений от большой дозы токсиканта, при которых не выявляется значимое угнетение цитохромоксидазы.

Вопрос 10. Клиника поражения цианидами

В зависимости от концентрации паров синильной кислоты, экспозиции и особенностей организма различают замедленную форму 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 (диспноэтическая)** 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, 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, рефлексы 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.

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.

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.

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.

Вопрос 11. Антидотное лечение отравлений цианидами.

Принципы антидотной терапии отравлений цианидами можно сформулировать следующим образом:

- 1) Реактивация цитохромоксидазы с помощью метгемоглобинообразователей.
- 2) Окисление синильной кислоты с помощью акцепторов водорода (метиленовая синь) и донаторов серы (тиосульфат натрия, унитиол).
- 3) Нейтрализация синильной кислоты с помощью глюкозы и комплексонов.

1) Метгемоглобинообразователи

К метгемоглобинообразователям относятся нитросоединения: **амилнитрит**, **антициан**, **пропилнитрит**, **нитрит натрия**. Антидотный эффект основан на конкурентном действии.

Метгемоглобин, содержащий трехвалентное железо, обладает сродством к синильной кислоте, намного превосходящим цитохромоксидазу. Метгемоглобин способен не только нейтрализовать циркулирующие в крови свободные циангруппы, но и отнимать их у цитохромоксидазы, восстанавливая тканевое дыхание.

При этом образуется цианметгемоглобин, медленно диссоциирующий в крови: $CNMtHb \rightleftharpoons CN^- + MtHb$. По мере разрушения метгемоглобина и диссоциации цианметгемоглобина цианиды вновь поступают в кровь и вызывают рецидив интоксикации.

Антидотный эффект метгемоглобинообразователей развивается быстро. Однако они не освобождают организм от присутствия яда, а только временно связывают цианиды.

Кроме того, метгемоглобинообразователи превращают часть гемоглобина в метгемоглобин, что снижает кислородную емкость крови и вызывает гемическую гипоксию. Поэтому количество метгемоглобина в крови, образованное с помощью данных антидотов не должно превышать 30-40% всего гемоглобина.

Кроме того, метгемоглобинообразователи обладают сосудорасширяющим действием и их передозировка может привести к тяжелой сосудистой недостаточности (нитритный коллапс).

Поэтому необходимо придерживаться определенных доз препаратов, а при необходимости продолжения антидотной терапии использовать другие антидоты

Антициан (20 % раствор в ампулах по 1 мл.)

Первое введение антициана в дозе 1 мл 20% раствора производится внутривенно в 10 мл 25-40% глюкозы; или внутримышечно. Этим достигается инактивация гемоглобина на 20-25%. В дальнейшем антидот может быть введен повторно только внутримышечно через 30-40 минут после первой инъекции, а при необходимости – еще раз в той же дозе и интервале времени.

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) Окисление синильной кислоты с помощью акцепторов водорода (метиленовая синь) и донаторов серы (тиосульфат натрия, унитиол).

Метиленовая синь стимулирует анаэробный путь тканевого дыхания, так как связывает водород, образующийся в процессе окисления тканевого субстрата (при этом становится возможным дальнейшее отщепление водорода от субстрата, то есть окисление субстрата), и освобождает свобод-

ный кислород, который идет на окисление синильной кислоты. Образующаяся при окислении циановая кислота - соединение нестойкое, она распадается в организме на углекислый газ и аммиак.

В настоящее время используется антидот - хромосмон, состоящий из 1% раствора метиленовой сини в 25% растворе глюкозы. Хромосмон при отравлении цианидами используется в дозе 50-100 мл внутривенно.

В больших дозах метиленовая синь обладает метгемоглобинообразующим действием, а также способна вызывать гемолиз, поэтому необходимо соблюдать указанную дозу.

В малых дозах (0,1 мл/кг веса) метиленовая синь превращает MtHb в гемоглобин и может применяться при передозировке метгемоглобинообразователями.

Донаторы серы превращают синильную кислоту в нетоксичную роданистую кислоту. Эта реакция протекает быстро в почках, печени, головном мозге в присутствии фермента роданазы.

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

3) Для нейтрализации цианидов используются глюкоза и комплексоны.

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

Кобальтовая соль ЭДТА (келоцианор) – образует с цианидами комплексные неядовитые соли, выводящиеся через почки, ее рекомендуется вводить в дозе 4-5 мг/кг массы (10-20 мл 15 % раствора). Производные кобальта назначаются только в случае, когда диагноз «острое отравление цианидами» не вызывает сомнений. Применение таких препаратов не по назначению вызывает тошноту, рвоту, тахикардию, гипертензию, аллергические реакции.

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 циангруппа для нее недоступна.

Антидотная терапия при отравлениях цианидами проводится комбинированно. Антидотная терапия должна начинаться с использования метгемоглобинообразователей (действуют быстро, переводят цианиды в кровь), а подкрепляться введением тиосульфата натрия, унитиола, глюкозы, комплексонов (действуют медленно, но окончательно обезвреживают цианиды в крови, способствуют выведению их из организма).

Вопрос 12. Медицинская помощь при поражении цианидами на этапах медицинской эвакуации

Первая помощь:

(в очаге) - надевание противогаза, вдыхание под шлем-маской противогаза амилнитрита (по 1 ампуле каждые 10-15 мин, не более 5 ампул), - эвакуация из зараженной атмосферы;

(вне очага) - снять противогаз, продолжить вдыхание амилнитрита, при необходимости – ИВЛ.

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, тиосульфата 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).

Вопрос 13. Отравления сероводородом. Механизм действия. Клиника отравления.

Сероводород встречается в шахтах, на свеклольно-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 средней степени отравления 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 развиваться, смерть наступает на фоне острой гипоксии ЦНС.

Вопрос 14. Ингибиторы ферментов цикла Кребса. Фторорганические соединения

Синтез фторорганических соединений стал в середине XX века необходимым элементом крупномасштабного производства пластмасс, хладагентов, 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.).

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. 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.

Вопрос 15. Разобщители тканевого дыхания. Отравления динитроортокрезолом. Механизм действия. Клиника отравления.

Динитроортокрезол применяется в качестве гербицида в сельском хозяйстве. 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 форсфорилирование, вызывая тканевую гипоксию. Не вызывает раздражения кожи и слизистых оболочек (немой контакт). В результате медленного разрушения динитроортокрезола в организме человека возможна кумуляция яда. Легко всасываясь при любых путях поступления, динитроортокрезол проникает во все органы, где длительно со-

храняется. 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.

Ранними симптомами 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 (40^0 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.

Вопрос 16. 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: инстилляции 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 В1, В6, С), профилактику и лечение инфекционных осложнений (антибиотики широкого спектра действия).

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