

Введение.

Отравляющими и высокотоксичными веществами (ОВТВ) общеядовитого действия принято называть вещества, способные в результате взаимодействия с различными биохимическими структурами организма вызывать острое нарушение энергетического обмена. Объединяет эти различные по своей клинической природе вещества то, что они вмешиваются в процессы энергообмена на различных уровнях, начиная с доставки кислорода и заканчивая образованием макроэргов, а поскольку все основные процессы жизнедеятельности клетки являются энергозависимыми, то и любое нарушение в энергообмене ведет к тяжелым последствиям, вплоть до гибели биологической структуры.

Все общеядовитые вещества, в зависимости от механизма действия, в зависимости от того, на какое звено в цепочке процесса образования энергии они действуют, подразделяются на отравляющие и высокотоксичные вещества, нарушающие кислородотранспортные функции крови (яды крови) и отравляющие и высокотоксичные вещества, нарушающие тканевые процессы биоэнергетики (тканевые яды). В свою очередь, в группе ядов крови выделяют яды гемоглобина, которые обратимо или необратимо изменяют биохимические свойства гемоглобина, как правило, без разрушения эритроцитов: карбонилы металлов, оксид углерода, оксид азота, нитробензол, анилин, ксилидин, нитриты; и гемолитики, которые приводят к разрушению эритроцитов, в результате чего также нарушается транспортная функция крови: мышьяковистый водород. Среди тканевых ядов выделяют три группы веществ, это:

1) ингибиторы ферментов цикла Кребса – фтор- и хлоруксусная кислоты, а также фторированные и хлорированные углеводороды, в результате метаболизма которых в организме образуются вышеназванные кислоты (хлорэтанол, дихлорэтан, трихлорэтилен и др.).

2) ингибиторы ферментов тканевого дыхания, которые блокируют ферментативное окисление органических соединений – синильная кислота, цианиды, сероводород, нитрилы;

3) разобщители тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования – вещества, не препятствующие биологическому окислению, но блокирующие образование макроэргов в результате этого окисления – нитрофенолы (динозоб, гебутокс, гиверттокс, динитрофенол, динитроортокрезол и др.)

Вне зависимости от того, какова точка приложения этих ядов, все они в тяжелых случаях приводят к гибели пострадавших.

1.ОВТВ, нарушающие кислородотранспортные функции крови.

Одна из важнейших функций крови – транспорт кислорода от лёгких к тканям. Транспорт осуществляется двумя способами:

- гемоглобином – в форме соединения,

- плазмой – в форме раствора.

При этом в обычных условиях в связанной с гемоглобином форме кислорода переносится в 100 раз больше (плазма – 0,2 мл O₂ на 100 мл крови, гемоглобин – 20 мл O₂ на 100 мл крови). Исходя из этого становится понятным, почему вещества, взаимодействующие с гемоглобином, изменяющие его свойства и нарушающие таким образом его способность связывать и отдавать кислород, будут существенно изменять кислородотранспортные свойства крови, вызывая развитие гипоксии гемического типа.

1.1. ОБТВ, образующие карбоксигемоглобин.

Карбоксигемоглобин образуется при действии на организм человека монооксида углерода (СО), а также при отравлении некоторыми карбонилами металлов, которые, попав в организм, разрушаются с образованием СО.

Карбонилы металлов применяются в некоторых областях химической промышленности (катализаторы, антидетонаторы, для получения чистых металлов). Наибольший интерес представляют тетракарбонил никеля и пентакарбонил железа, которые в недалёком прошлом изучались даже на предмет создания на их основе боевых отравляющих веществ. Оба токсиканта представляют собой бесцветные летучие жидкости, пары которых примерно в шесть раз тяжелее воздуха. Поступают в организм как ингаляционно, так и через кожные покровы (в крови разрушаются с образованием СО). Могут образовывать нестойкие очаги заражения. Легко разрушаются с образованием СО. Плохо растворяются в воде, хорошо – в липидах.

В зонах заражения возможны два варианта поражения – собственно карбонилами металлов и продуктами их разложения. Собственно вещества при ингаляционном поступлении обладают свойствами пульмоотоксикантов, тяжёлое поражение ими сопровождается развитием токсического отёка лёгких.

При разложении карбонилы металлов образуется окись углерода, клиническая картина поражения при этом аналогична таковой при поражении окисью углерода, образующейся при неполном сгорании различных углеводородов.

Окись углерода.

Физико-химические и токсикологические свойства окиси углерода.

Окись углерода в обычных условиях - газ без цвета и запаха. Температура кипения -191,6 град., температура плавления -205,1 град., относительная плотность паров по воздуху 0,97. Поскольку газ легче воздуха, очаги нестойкого химического заражения на открытом пространстве могут формироваться лишь в очагах обширных пожаров. Чувствительность людей к оксиду углерода колеблется в широких пределах и зависит от многих

факторов: длительность экспозиции, физическая нагрузка, температура внешней среды, состояние организма. Среднесмертельная концентрация 2,3 мг/л при экспозиции 5 минут. Угарный газ вызывает поражение поступая в организм человека только ингаляционным путём.

Механизм действия и патогенез интоксикации оксидом углерода

В организм человека оксид углерода поступает исключительно через дыхательные пути. Из альвеол он легко проникает в кровь, где связывается с двухвалентным железом гемоглобина по его свободной шестой координационной связи.

При этом валентность железа не меняется, но происходит перестройка характера его связей с порфирином, что в свою очередь ведёт к изменению пространственной структуры молекулы гемоглобина и торможению процессов присоединения и отдачи кислорода остальными гемами молекулы (эффект Холдена). Нарушение гемм-гем взаимодействия ещё более возрастает по мере развития интоксикации и понижения парциального давления CO_2 в крови и тканях из-за развивающейся рефлекторной гипервентиляции (эффект Бора).

Присоединение оксида углерода к гемоглобину происходит примерно в 10 раз медленнее, чем образование оксигемоглобина, а скорость диссоциации комплекса карбоксигемоглобина примерно в 3600 меньше скорости диссоциации комплекса оксигемоглобина.

Т.о. сродство окиси углерода к гемоглобину примерно в 360 раз выше, чем сродство кислорода к этому гемопротейду. Именно это обстоятельство и определяет быстрое накопление карбоксигемоглобина в крови даже при относительно небольшом содержании угарного газа во вдыхаемом воздухе. В результате образования карбоксигемоглобина кровяной пигмент теряет способность переносить кислород. Возникает кислородное голодание, текущее по типу гемической гипоксии. Именно развитие гемической гипоксии определяет основные клинические симптомы интоксикации.

Наряду с этим, оксид углерода связывается с другими железосодержащими ферментами. В частности: с двухвалентным железом цитохромоксидазы, что ведет к развитию тканевой или гистотоксической гипоксии; с аденозинтрифосфотазой, осуществляющей гидролиз АТФ (нарушение утилизации энергии); с миоглобином (нарушение снабжения работающей мышцы кислородом); с каталазой (накопление токсической перекиси водорода); с цитохромом P-450 (нарушение детоксицирующих функций и метаболизма биологически активных веществ).

Выраженное нарушение энергетического обмена, гипоксия и реакция на них различных систем организма вызывают комплекс тяжелых функциональных и структурных изменений, важнейшими из которых являются:

- нарушение деятельности ЦНС, проявляющееся в нарушении функции вестибулярного аппарата, зрения, памяти, неспособности к

умственному напряжению, спутанности сознания, дезориентации, судорогах, коме, парезах и параличах в поздние сроки интоксикации;

- нарушение функции внешнего дыхания – одышка, патологические ритмы дыхания;

- изменение гемодинамики – увеличение минутного объема сердца и скорости кровотока, эритроцитоз из-за сокращения селезенки, увеличение АД, переполнение кровью внутренних органов и полых вен из-за сужения периферических сосудов, аритмии, тромбозы;

- нарушение функции мышечного аппарата – слабость;

- тяжелые метаболические расстройства – газовый алкалоз, обусловленный легочной гипервентиляцией, сменяющийся метаболическим ацидозом из-за накопления карбоновых кислот. При этом растет содержание мочевины в крови и увеличивается выведение с мочой азота, мочевины и аммиака, отмечается гипергликемия и глюкозурия, в крови увеличивается содержание кальция и магния, уменьшается количество натрия и калия.

Клиника отравления окисью углерода.

Клинические формы интоксикации.

Выделяют два варианта течения интоксикации СО: - молниеносный, включающий в себя апоплексическую и синкопальную форму отравления и замедленный - с типичной формой клинического течения и атипичной (эйфорической) формой.

Типичные формы могут быть охарактеризованы по степени тяжести отравления (лёгкая, средняя, тяжёлая). Поражение лёгкой степени тяжести возникает при переходе в карбоксигемоглобин примерно 20% гемоглобина, средней степени тяжести – 30-50%, и тяжёлое поражение – 60 и более процентов гемоглобина. При тяжёлой степени возможно выделение трёх периодов, и при этом прослеживается определённая последовательность появления симптомов.

В начальном периоде появляется головная боль с типичной локализацией (лоб, виски), иногда опоясывающего, сжимающего характера (симптом обруча). Одновременно возникает ощущение “биения” в височных и сонных артериях, головокружение, шум в ушах, возможны нарушения зрения (появление “тумана”, мелькания). Отмечается одышка, сердцебиение, может быть повышение АД. Нарастает общее недомогание, мышечная слабость (вначале преимущественно в ногах). Походка становится шаткой. Отравленные могут испытывать беспокойство, страх. Нередко появляется эйфория, нарушается критическое восприятие своего состояния и действий, отравленные совершают нелепые поступки, что в сочетании с гиперемией лица напоминает картину алкогольного опьянения. Возможна тошнота и рвота.

Второй период отравления характеризуется нарастающей, вплоть до адинамии, мышечной слабостью, нарастающими нарушениями сознания (сонливость, апатия, сопор). Нарастает одышка, тахикардия. Артериальное давление, после непродолжительного подъёма, снижается. Возникают

миофибриляции преимущественно мимической мускулатуры. Кожа и слизистые приобретают алую, с малиновым компонентом, окраску. Возможна гипертермия до 38-40 градусов.

В третьем периоде, который характеризуется наиболее выраженными изменениями функций различных органов и систем, развиваются вначале клонические, а затем тонические, до тризма и опистотонуса, судороги. Сознание утрачивается. Дыхание становится аритмичным. Температура тела повышается до 40-41 градуса. По мере развития интоксикации судороги сменяются расслаблением мышц, развивается коматозное состояние. Наблюдается арефлексия, мидриаз, гипотония. Дыхание редкое, поверхностное, неправильное, иногда чейн-стоксово. Непроизвольное отхождение кала и мочи. На коже туловища и конечностей рано развиваются кожно-трофические расстройства в виде инфильтратов, пузырей, гемморагических высыпаний. Тяжёлое коматозное состояние может сохраняться до нескольких часов, и при нарастающем угнетении дыхания с прогрессирующим падением сердечной деятельности, может наступить смертельный исход.

В случае своевременного оказания помощи и (или) прекращения поступления яда в организм, развитие отравления может быть остановлено в любой из периодов, и в этом случае можно диагностировать отравление лёгкой, либо средней степени тяжести. При этом поражение лёгкой степени тяжести будет соответствовать клинике начального периода, а поражение средней степени во многом будет аналогично симптоматике второго периода тяжёлой интоксикации.

При прекращении поступления яда в организм у легкопоражённых все симптомы отравления в течении нескольких часов проходят без последствий. При отравлении средней степени тяжести в большинстве случаев через несколько часов (до суток) состояние пострадавших также существенно улучшается, но довольно долго сохраняется тошнота, головная боль, сонливость, склонность к головокружению, шаткая походка. При тяжёлых поражениях, в случае благоприятного течения отравления и при своевременном оказании медицинской помощи, состояние пострадавших нормализуется через 3-5 дней, однако тяжёлые отравления часто сопровождаются развитием осложнений, прежде всего со стороны нервной системы.

Эйфорическая форма отмечается в тех случаях тяжёлых отравлений СО, когда в начальном периоде происходит относительно медленное нарастание гипоксемии, что удлиняет период возбуждения, и характеризуется развитием своеобразной эйфории. Наблюдается речевое и двигательное возбуждение. Так же, как и в начальном периоде типичной формы тяжёлой интоксикации, нарушается критическое восприятие окружающей обстановки, своего поведения и состояния, совершаются немотивированные поступки. Внешне картина отравления напоминает алкогольное или наркотическое опьянение. Затем, на фоне “благополучия”,

пострадавший теряет сознание, у него резко нарушается дыхание и сердечная деятельность.

Апоплексический вариант острых отравлений наблюдается при воздействии очень высоких концентраций СО. После нескольких вдохов пострадавший теряет сознание, падает, развиваются кратковременные судороги и наступает смерть. Иногда смерть наступает мгновенно, и поражённый как бы застывает в позе последней минуты жизни.

Синкопальная форма характеризуется быстрым развитием глубокого шока. По данным Б.И.Предтеченского, эта разновидность поражения составляет до 10-20% всех случаев отравления и наблюдается у лиц с нарушенными механизмами регуляции гемодинамики. При этом наблюдается резкое снижение артериального давления, кожные покровы и слизистые становятся бледными (“белая асфиксия”). Развившееся коллаптоидное состояние может сохраняться несколько часов. Возможен смертельный исход от паралича дыхательного центра.

Осложнения и исходы:

При отравлениях тяжелой степени могут наблюдаться осложнения, которые либо непосредственно сопровождают клиническую картину острого отравления (отек мозга, отек легких (иногда), пневмония, рабдомиолиз с последующей острой почечной недостаточностью), либо возникают по прошествии нескольких дней или даже недель после относительной нормализации состояния и связаны с деструктивными процессами в нервной ткани (амнезия, психозы, нарушения зрения, слуха, обоняния, вкуса и др., эпилептиформные припадки; для стойких поражений спинного мозга – параличи кишечника и (или) мочевого пузыря; поражения периферической нервной системы – все виды двигательных, чувствительных и трофических расстройств).

Лабораторные методы диагностики.

Кроме данных анамнеза и клинической картины для подтверждения диагноза отравления окисью углерода могут быть использованы различные физико-химические и химические методы, при помощи которых определяется наличие НbСО в крови. Существующие экспресс-методы довольно просты и основаны на большей устойчивости НbСО (сохраняет розовую окраску в растворе), в сравнении с НbО к денатурирующим воздействиям. Это пробы: с разведением, с кипячением, со щёлочью, с медным купоросом, с формалином. При проведении пробы с танином выпадает бело-коричневый преципитат. Чувствительность этих проб находится в пределах 25-40% НbСО.

Количественное определение содержания НbСО в крови производят спектрометрическими, фотометрическими, калориметрическими и газоаналитическими методами. Наиболее чувствительны фотометрический и спектрофотометрический методы, позволяющие определять НbСО в крови начиная с 0,5-1%. При необходимости направления проб в лабораторию для определения наличия НbСО необходимо исключить контакт содержимого пробирок с воздухом, например, путём наложения вазелинового масла.

Профилактика поражений и принципы оказания неотложной помощи при отравлениях оксидом углерода и карбонилами металлов. Медицинская защита.

Профилактика поражений сводится к соблюдению правил техники безопасности при работе с отопительными приборами, топке печей, работе с двигателями внутреннего сгорания. При необходимости пребывания в атмосфере с повышенным содержанием СО, используется фильтрующий противогаз с гопкалитовым патроном или изолирующий противогаз. При нахождении в очаге заражения карбонилами металлов, кроме того, необходимо использование средств защиты кожных покровов.

Профилактика медикаментозными средствами заключается во внутримышечном введении 1мл ацизола в 0,5% р-ре новокаина за 20-40 минут до входа в очаг. Ацизол представляет собой комплексное соединение цинка. Максимальный антидотный эффект проявляется через час после введения и сохраняется в течение 3-х часов. Сущность защитного действия антидота связана с тем, что данное соединение при действии на гемоглобин резко уменьшает его сродство к оксиду углерода (константа Хила уменьшается с 2,3 до 1,8). На этом же эффекте основано применение ацизола с лечебной целью. В этом случае препарат также вводится однократно внутримышечно в той же дозе в как можно более ранние сроки. В случае тяжёлого поражения допускается повторное введение препарата в той же дозе, но не ранее чем через час после первой инъекции.

Применение ацизола с лечебной целью не заменяет и не исключает проведение других мероприятий оказания помощи. При этом центральное место среди них занимает оксигенотерапия, которая может рассматриваться как антидотная. Оксигенотерапия в режиме гипербарической оксигенации проводится чистым кислородом под давлением в три атмосферы в течение 45 минут, затем в две атмосферы в течение 2-х часов или до тех пор, пока уровень НЬСО не будет ниже 10%. При оксигенобаротерапии количество растворенного в плазме кислорода возрастает примерно в 20 раз, и этого количества достаточно, чтобы обеспечить кислородный запрос организма. Кроме того в условиях повышенного парциального давления O_2 примерно в четыре раза увеличивается скорость диссоциации карбоксигемоглобина и элиминации СО из организма, а также снижается чувствительность тканевых цитохромов к ингибиторному действию СО, что способствует устранению явлений гипоксии, нормализации энергетического обмена. При невозможности проведения ГБО необходимо проведение оксигенотерапии в режиме ингаляции. Первые 3-4 часа рекомендуется вдыхание чистого кислорода, а в дальнейшем – переход на кислородно-воздушную смесь с содержанием кислорода до 60%.

Кроме того, в качестве антидотов можно рассматривать цитохром С (возмещение эндогенного цитохрома С, коррекция с его помощью некоторых сторон метаболизма, как то – уменьшение гипергликемии, накопление

гликогена в печени, уменьшение малата в крови), препараты железа и кобальта (связывают оксид углерода и будучи хорошо растворимыми, способствуют выведению его из организма), а также кислородоемкие жидкости, к которым относятся перфторан и перфукол, которые, будучи введены внутривенно, осуществляют транспорт кислорода к тканям.

Симптоматическая терапия гемодинамических расстройств заключается в инфузии плазмозамещающих растворов, глюкозо-новокаиновой смеси, введении сердечных гликозидов, вазоконстрикторов, антиагрегантов. При развивающемся отеке мозга вводятся осмотические диуретики, стероидные гормоны, гипертонические растворы глюкозы с инсулином, проводится краниocereбральная гипотермия, повторные люмбальные пункции. При развитии судорожного синдрома вводятся противосудорожные препараты. Психомоторное возбуждение купируется введением седативных препаратов, литических смесей. Для нормализации тканевого обмена используются витамины, гормоны, биостимуляторы, для профилактики пневмоний применяются антибиотики. При развитии токсического отёка лёгких проводятся лечебные мероприятия как при поражении пульмотоксикантами.

1.2. Метгемоглобинообразователи.

Железо, входящее в структуру гемоглобина – двухвалентно, независимо от того, связан пигмент крови с кислородом (HbO) или нет (Hb). Более того, только находясь в двухвалентном состоянии, Fe⁺² обладает необходимым для осуществления транспортных функций сродством к кислороду.

В нормальных условиях спонтанно и под влиянием различных патогенных факторов, в том числе химической природы, двухвалентное железо гемоглобина окисляется, переходя в трёхвалентную форму. Образуется так называемый метгемоглобин (MetHb). Метгемоглобин не участвует в переносе кислорода от лёгких к тканям, поэтому значительное повышение его содержания в крови представляет опасность в связи с развитием гипоксии гемического типа.

Основной причиной массивного образования метгемоглобина в крови является действие на организм химических веществ, объединяемых в группу метгемоглобинообразователей. Все они являются органическими или неорганическими соединениями, содержащими азот. Наиболее токсичные метгемоглобинообразователи входят в одну из следующих групп:

1. Соли азотистой кислоты (нитрит натрия);
2. Алифатические нитриты (амилнитрит, изопропилнитрит, бутилнитрит и т.д.);
3. Ароматические амины (анилин, аминофенол);
4. Ароматические нитраты (динитробензол, хлорнитробензол);
5. Производные гидросиламина (фенилгидраксиламин);
6. Производные гидразина (фенилгидразин).

Некоторые из указанных веществ могут представлять интерес для военной медицины либо как возможные диверсионные агенты (нитрит натрия), либо как промышленные агенты весьма опасные при авариях и катастрофах. Последнее обстоятельство связано с тем, что амино- и нитросоединения бензольного ряда – анилин, метиланилин, диметиланилин (ксилидин), нитроанилин, нитробензол, динитробензол, нитротолуол, динитротолуол, тринитротолуол, их хлор-производные продукты и изомеры, а также ряд других нитросоединений широко используются в текстильной, пищевой, фармацевтической промышленности, производстве синтетических красителей, пластических масс и взрывчатых веществ.

Попав в организм, эти вещества либо непосредственно активируют процессы, приводящие к окислению гемоглобина, либо первоначально метаболизируются в организме с образованием реактивных продуктов, которые обладают этим свойством. Тяжесть развивающейся при этом патологии определяется дозой и скоростью поступления токсиканта в организм, а затем в эритроциты, их окислительно-восстановительным потенциалом, скоростью элиминации. Если действующим веществом является не исходное вещество, а продукт его метаболизма, то глубина патологического процесса зависит также от интенсивности биоактивации ксенобиотика в организме.

В организме человека с большой скоростью вызывают метгемоглобинообразование соли азотистой кислоты (нитриты), алкиламинофенолы (диэтил-, диметиламинофенол). Медленно нарастает содержание MetHb при отравлении анилином, нитробензолом.

Проявления метгемоглобинемии.

Поскольку образующийся метгемоглобин не способен переносить кислород, у пораженных развивается гемическая форма гипоксии со всеми характерными клиническими признаками, выраженность которых будет зависеть от количества образовавшегося метгемоглобина. Если содержание метгемоглобина не превышает 15%, то клинические проявления гемической гипоксии, как правило, отсутствуют. При содержании метгемоглобина 15 – 20% у пострадавшего отмечается головная боль, возбуждение, возникает состояние, напоминающее алкогольное опьянение. Образование метгемоглобина порядка 20 – 45% сопровождается беспокойством, тахикардией, одышкой при физической нагрузке, слабостью, утомляемостью, возникновением состояния оглушенности. При содержании 45 – 55% метгемоглобина возникает угнетение сознания, ступор; 55 – 70% - судороги, кома, брадикардия, аритмии. При содержании метгемоглобина более 70% развивается сердечная недостаточность и может наступить смерть. Кроме того, при действии больших доз этих веществ, гемоглобин может окисляться до сульфгемоглобина и вертгемоглобина, которые в дальнейшем не восстанавливаются и приводят к гемолизу эритроцитов, с присоединением гемолитической анемии, которая, в свою очередь, может привести к развитию острой почечной, а иногда и печёночной недостаточности.

Характерной особенностью клинической картины поражения является развитие выраженного цианоза, от фиолетового оттенка при легкой степени интоксикации до аспидно-серого или сине-черного цвета при средних и тяжелых поражениях. Наличие сульфгемоглобина резко усиливает цианоз, поскольку он в три раза темнее MetHb (артериальная кровь приобретает коричневатый оттенок). Цианоз развивается при содержании в крови метгемоглобина около 10%, а сульфгемоглобина уже около 3%. Поэтому даже при достаточно выраженном цианозе может не отмечаться сколько-нибудь значительных признаков гипоксии. При этом цианоз носит разлитой (“центральный”) характер, то есть практически сразу происходит относительно равномерное синюшное окрашивание всех участков кожных покровов и видимых слизистых, поскольку вся циркулирующая в организме кровь изменяет свой цвет.

Нитро- и аминосоединения ароматического ряда.

Нитро- и аминосоединения ароматического ряда по физико-химическим свойствам, путям поступления, механизму действия и картине острого отравления весьма сходны. Наиболее распространенными представителями этой группы СДЯВ являются нитробензол и анилин.

Эти вещества представляют собой жидкости с довольно высокой температурой кипения (нитробензол+210, анилин+184 град.), неприятным специфическим запахом и относительной плотностью паров по воздуху больше 1. Эти вещества способны вызывать поражение при любом пути поступления, но наиболее часто встречается ингаляционный и перкутанный варианты поражения. Острое отравление развивается при концентрации паров анилина $>0,6 \text{ г/м}^3$, нитробензола - $\geq 0,5 \text{ г/м}^3$. При пероральном поступлении смертельная доза для анилина составляет порядка 1 грамма, для нитробензола данные отсутствуют. Есть материалы, согласно которым несколько капель вещества, принятых через рот, могут привести к смертельному отравлению. Очаги, образуемые этими токсическими соединениями, относятся к стойким замедленного действия. Эти вещества объединяет механизм токсического действия – выраженное метгемоглобинообразование.

Механизм действия и патогенез интоксикации нитро- и аминосоединениями ароматического ряда.

Попав в организм человека, нитробензол и анилин проникают во все органы и ткани, накапливаясь преимущественно в печени и жировой ткани, где могут образовываться депо этих СДЯВ, за счет чего, в последующем, возможны рецидивы интоксикации. Биотрансформация осуществляется в основном в печени, а также в почках, слизистой ЖКТ. Конечными продуктами метаболизма являются о- и п-аминофенолы, которые вступают в реакции конъюгации с глюкуроновой, серной кислотами и глутатионом, а также в реакцию N-ацетилирования. Конъюгаты – высоко полярные, нетоксичные соединения, выводятся из организма с мочой. В процессе

метаболизма образуются промежуточные продукты, представляющие собой свободные радикалы, которые могут активировать молекулярный кислород, который в свою очередь взаимодействуя с водой приводит к образованию перекиси водорода. Действие супероксидного радикала и перекиси водорода на железо гемоглобина приводит к его окислению (метгемоглобинообразование). Наряду с другими компонентами противорадикальной защиты в эритроцитах отравленных снижается уровень восстановленного глутатиона, который выполняет функцию стабилизатора эритроцитарных мембран. Истощение пула этого трипептида сопровождается развитием гемолиза. Кроме метгемоглобинообразующих свойств метаболиты анилина и нитробензола обладают мутагенными, тератогенными и канцерогенными свойствами.

Из особенностей клинической картины следует также отметить возможность повторного развития метгемоглобинообразования с усилением симптомов интоксикации, что связано с выходом в кровь депонированного в жировой ткани яда. Повторное метгемоглобинообразование является прогностически неблагоприятным признаком, довольно часто провоцируется тепловыми процедурами (горячая ванна, душ) или приемом алкоголя и может развиваться даже на 12-14 день после первичного отравления.

Выделяются вещества частично в неизменном виде через легкие (запах горького миндаля в выдыхаемом воздухе у отравленных нитробензолом) и почки (болезненное мочеиспускание у отравленных анилином). Метаболиты выводятся в виде конъюгатов через почки.

Нитриты.

Нитриты – это производные азотистой кислоты: либо её соли (неорганические производные: азотистокислый натрий), либо простые эфиры спиртов, содержащие одну или несколько нитритных групп (органические производные: изопропилнитрит, бутирилнитрит). По механизму действия и картине острого отравления различные представители группы во многом сходны. Однако неорганические производные обладают более выраженной метгемоглобинообразующей активностью, а органические – более сильным действием на стенки кровеносных сосудов.

Азотистокислый натрий. Кристаллическое вещество хорошо растворимое в воде, солоноватое на вкус. Основной путь поступления – пероральный с зараженной пищей и водой. В организме часть вещества окисляется до нитратов (затем вновь восстанавливается до NO_2^-), часть восстанавливается до оксида азота, часть превращается в нитрозоамины, значительная часть выводится в неизменённом виде. Пероральное поступление около 3 граммов вещества вызывает тяжёлое отравление.

Изопропилнитрит. Желтоватая жидкость с резким запахом, температура кипения около 40° , плохо растворяется в воде, хорошо – в спирте. Водный раствор быстро гидролизуетсся с выделением оксидов азота. Поражения могут возникнуть при ингаляционном либо пероральном (со спиртными напитками) поступлении. В организме разрушается с

отщеплением оксида азота или нитритной группы. Расчётная смертельная доза при приёме через рот для человека составляет около 9 мг/кг.

Помимо способности вызывать быстрое, но умеренное образование в крови метгемоглобина, связанное с высвобождением нитрит-иона, для нитритов характерно возбуждающее действие на ЦНС и специфическое расслабляющее действие на гладкую мускулатуру кровеносных сосудов, за счёт образующегося оксида азота. При этом вены более чувствительны к веществам, чем артерии. При интоксикациях, в результате расслабления прежде всего больших вен, значительно увеличивается ёмкость сосудистого русла, что приводит к снижению системного артериального давления. Развивается головная боль, появляется чувство пульсации в висках, головокружение, тошнота, двигательные расстройства. Кожа лица краснеет. Нарушается зрение, слух. Острая реакция на умеренные дозы веществ быстро проходит. При высоких дозах и продолжительном воздействии давление резко падает, сознание утрачивается, постепенно появляется цианоз, как следствие метгемоглобинообразования. Таким образом, для отравления нитритами характерен смешанный тип развивающейся гипоксии: гемический (за счёт метгемоглобинообразования) и циркуляторный (за счёт расслабления сосудов).

Оказание помощи при поражении метгемоглобинообразователями.

При оказании помощи пораженным проводятся, прежде всего мероприятия, направленные на удаление всосавшегося яда и его метаболитов (форсированный диурез, гемодиализ и гемосорбция в первые 4-5 часов, в дальнейшем – перитонеальный диализ), а также на дemetгемоглобинообразование. С этой целью внутривенно вводятся хромосмон до 30мл, или метиленовый синий - 1% раствор из расчёта 1 - 2 мг/кг, тиосульфат натрия 30% - 60-100мл, аскорбиновая кислота 5%- 60мл на глюкозе; внутримышечно витамин В₁₂ - 600мкг. При очень тяжелых формах интоксикации в ранние сроки показана операция замещения крови. Для устранения гемической гипоксии проводится ГБО.

Кроме того, проводится симптоматическая терапия, мероприятия, направленные на защиту печени и профилактику инфекционных осложнений.

1.3. Взрывные (пороховые) газы.

При стрельбе, взрывах, запуске ракет, оснащённых двигателями, работающими на твёрдом ракетном топливе образуются токсические вещества, получившие название взрывных, или пороховых газов. Состав их неоднороден и зависит от условий, в которых происходит реакция горения или детонация порохов. Если количества кислорода недостаточно для окисления всех способных к сгоранию элементов, входящих в состав порохов, то в ходе реакции наряду с диоксидом углерода, метаном, азотом и водой, образуются такие продукты, как оксид углерода и оксиды азота. Отравление взрывными (пороховыми) газами можно рассматривать как

этими веществами с преобладанием в клинике поражения симптомов, соответствующих отравлению веществом, преобладающим в газовой смеси. В соответствии с этим выделяют четыре основных формы поражения:

- по типу интоксикации оксидом углерода;
- по типу интоксикации оксидами азота;
- “опьянение от пороха”;
- атипичные или смешанные формы, не имеющие определённой дифференцированной картины отравления.

При поражении по типу интоксикации оксидом углерода в клинической картине преобладает симптомокомплекс, обусловленный гемической гипоксией, вызванной образованием карбоксигемоглобина.

При преобладании в смеси газов окислов азота у отравленных на начальном этапе возникают симптомы раздражения глаз и верхних дыхательных путей. Поскольку оксиды азота обладают пульмотоксическим действием, а также способны приводить к образованию метгемоглобина, то в дальнейшем может развиваться токсический отёк лёгких, а также появиться признаки гемической гипоксии.

Комбинированное действие окиси углерода и оксидов азота характеризуется потенцированием токсического эффекта обоих ядов. Двуокись углерода также оказывает влияние на течение интоксикации. В относительно малых концентрациях (3-6%) CO_2 возбуждает дыхательный центр, приводя к углублению и учащению дыхания, что способствует увеличению поступления в организм других токсических веществ, входящих в состав взрывных газов. При более высоких концентрациях (>8%) он раздражает слизистые оболочки глаз и дыхательных путей, вызывая резь в глазах, слезотечение, кашель. Кроме того, при высоких концентрациях формируется симптомокомплекс, получивший название “пороховое опьянение”. По мере нарастания концентрации CO_2 вызывает психическое возбуждение, шум в ушах, головокружение, ощущение тепла в груди, тошноту. Во время ведения боевых действий такое ложное опьянение может наблюдаться у людей, находящихся в задымлённых укрытиях, укрывающихся в свежих воронках, образовавшихся при взрывах снарядов (CO_2 тяжелее воздуха и имеет относительную плотность 1,52), а так же у артиллеристов, обслуживающих орудия.

Для профилактики поражения пороховыми газами может быть использован общевойсковой фильтрующий противогаз с присоединённым к противогазовой коробке гопкалитовым патроном (комплект дополнительного патрона), при условии, что во вдыхаемом воздухе содержится достаточное количество кислорода.

В случае развития клиники отравления помощь оказывается с учётом преобладающей формы интоксикации.

2.ОВТВ, разрушающие эритроциты, (гемолитики).

Вещества, вызывающие внутрисосудистый гемолиз, можно разделить на три группы:

- разрушающие эритроциты (при определённой дозе) у всех отравленных;
- гемолизирующие форменные элементы крови только у лиц с врождённой недостаточностью Г-6Ф-ДФ;
- вызывающие иммунные гемолитические анемии.

Наибольшую опасность представляют вещества первой группы. Для большинства облигатных гемолитиков характерна двухфазность в действии на эритроциты. Первая фаза характеризуется образованием метгемоглобина (возможно сульф- или вертгемоглобина), и только затем, во второй фазе, развивается гемолиз. Таким действием обладают ароматические нитро- и аминосоединения, соли азотистой кислоты, сульфоны и ряд других соединений.

Некоторые токсиканты (арсин или мышьяковистый водород, а также стибин или сурьмянистый водород) обладают только гемолитическим действием.

Гемолитики разрушают эритроциты, в результате чего гемоглобин выходит в плазму крови. Растворённый в плазме гемоглобин способен связывать кислород в той же степени, что и заключённый в эритроцитах, поэтому клиника поражения в первые часы после поражения веществами, обладающими лишь гемолитическим действием, выражена слабо и связана с затруднением диссоциации свободно циркулирующего оксигемоглобина. Кроме того резко возрастает скорость разрушения гемоглобина, растворённого в плазме крови. Если в эритроцитах гемоглобин сохраняется в среднем около 100 дней, то в случае тяжёлого гемолиза (падение содержания эритроцитов до 800 тыс. в мм³) уже через сутки уровень гемоглобина составляет менее 30% от нормы.

Результатом массивного гемолиза является также нарушение коллоидно-осмотических свойств крови (содержание белка в плазме возрастает с 7 до 20%), что в свою очередь, приводит к нарушению микроциркуляции.

Гемолиз, как таковой, на начальных этапах провоцирует лишь умеренные реакции со стороны специализированных структур, регулирующих энергетический обмен в организме, и к нарушениям биоэнергетики в тканях, несовместимых с жизнью, приводит чрезвычайно редко. Вот почему вещества этой подгруппы лишь с большой долей условности можно назвать общеядовитыми.

Значительно более тяжёлыми являются последствия гистотоксического действия свободно циркулирующего в крови гемоглобина на почечную ткань. Повреждение гемоглобином почек приводит к развитию острой почечной недостаточности, в тяжёлых случаях – и смерти через несколько дней после поступления гемолитика в организм. При этом ведущим фактором является не гипоксия, а именно развивающаяся острая почечная недостаточность.

2.1 Поражение арсином (мышьяковистым водородом).

Мышьяковистый водород применяется или неизбежно образуется на целом ряде производств химической и металлургической промышленности и является одним из наиболее токсичных соединений мышьяка. В обычных условиях это газ без цвета, с запахом, напоминающим запах чеснока. Температура кипения $-62,5^{\circ}\text{C}$, температура плавления $-116,3^{\circ}\text{C}$. Это вещество в два раза тяжелее воздуха, образует нестойкий, замедленного действия очаг поражения. Путь поступления в организм - только ингаляционный. Среднесмертельная доза - $1,8\text{мг/кг}$, среднесмертельная концентрация - $5\text{ мг}\times\text{мин/л}$.

Мышьяковистый водород после поступления в организм вызывает внутрисосудистый гемолиз, который является ведущим патогенетическим звеном интоксикации. Продукты распада гемоглобина и других белков эритроцита повреждают почечные каналцы и приводят к развитию выделительного нефрозонофрита с почечной недостаточностью. Клиническая картина интоксикации развивается после скрытого периода, который может составлять от одного часа при тяжёлых и до 24 (по некоторым источникам - до 36) часов при лёгких формах поражения. Затем следует период прогрессирующего гемолиза с характерными изменениями общего самочувствия и клинико-лабораторных показателей со стороны крови и мочи. Ранними признаками отравления являются жалобы на сильную головную боль, слабость, головокружение, беспокойство, чувство жажды, озноб. Позже (при отравлении средней степени тяжести через 6 - 24 часа после воздействия) отмечается изменение окраски кожных покровов, приобретающих желтушный оттенок. При крайне тяжёлых формах отравления наряду с желтухой развивается цианоз видимых слизистых. Кожа при этом приобретает своеобразный бронзовый оттенок. Одновременно с желтухой выявляется гемоглобинурия. При исследовании крови определяется уменьшение количества эритроцитов. При тяжёлых отравлениях к исходу суток количество эритроцитов уменьшается до $6 - 8 \times 10^7/\text{мм}^3$ (при поражении средней степени до $2 - 2,5 \times 10^9/\text{мм}^3$). Развивается печеночная недостаточность на фоне нарастающей гемической гипоксии и выраженной гипотонии (общий капиллярный паралитический процесс как результат действия мышьяка).

К средствам антидотной терапии относятся мекапид и унитиол. В первые дни интоксикации используется мекапид внутримышечно 40% масляный раствор 1мл по схеме - первые сутки три инъекции, вторые и третьи сутки - по две инъекции. Унитиол может вводиться на пятые сутки по той же схеме, что и при поражениях люизитом. Кроме того проводится ранняя и повторная операция по замещению крови и ранний гемодиализ, а также симптоматическая терапия.

3. ОВТВ, нарушающие тканевые процессы биоэнергетики.

3.1. Ингибиторы ферментов цикла Кребса.

Ингибиторы цикла трикарбоновых кислот – это, прежде всего, F- и Cl-уксусная кислота и вещества, метаболизирующиеся в организме с образованием этих соединений. Будучи аналогами ацетата, эти вещества в форме F- и Cl-ацетил-КоА вступают в метаболические превращения в цикле Кребса. На одном из этапов биотрансформации образуется субстрат, блокирующий всю цепь взаимозависимых реакций цикла. Чувствительность энзимов цикла трикарбоновых кислот к F-ацетату очень высока, несколько ниже к Cl-ацетату. С этим связана высокая токсичность F-уксусной кислоты для человека, токсичность Cl-уксусной кислоты значительно ниже. Для военной токсикологии особый интерес представляют фторорганические соединения. Токсичность этих соединений для человека различна и зависит от способности метаболизироваться в организме с образованием фторуксусной кислоты. В ряду производных фторкарбоновых кислот ($F(CH_2)_nCOOR$) высокотоксичны лишь соединения с нечётным числом метиленовых групп в молекуле. Если число метиленовых групп в молекуле исходного агента (n) – чётное, то в результате её расщепления конечным метаболитом окажется относительно малотоксичная 3-фторпропионовая кислота, если n – нечётное – фторуксусная. Помимо фторкарбоновых кислот высокой токсичностью обладают некоторые производные эфиров этих кислот и фторированных спиртов. Так метиловый эфир фторуксусной кислоты и 2-фторэтанол в середине 20 века рассматривались как возможные ОВ, однако в качестве таковых не производились. Наиболее токсичным представителем группы является сама фторуксусная кислота.

Токсикологическая характеристика фторуксусной кислоты.

Фторуксусная кислота – кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде. Стойкое при кипячении. Органолептически не обнаруживается, затруднено её химико-аналитическое определение. Среднесмертельная доза для человека составляет 2-5 мг/кг массы тела. Вещество хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте и медленно метаболизируется в организме. Метаболиты выделяются с выдыхаемым воздухом и мочой.

В основе механизма токсического действия вещества лежит его способность в форме FAцКоА проникать в митохондрии и вступать в метаболические превращения в цикле Кребса. Продукт превращения фторацетата – фторцитрат, ковалентно связывается с ферментом транслоказой внутренней мембраны митохондрий, участвующим в переносе цитрата через митохондриальную мембрану, нарушая этот процесс. Кроме того, блок цикла трикарбоновых кислот развивается на этапе превращения цитрата в цис-аконитат в результате конкурентного обратимого ингибирования образующимся фторцитратом фермента аконитатгидратазы. В результате такого комплексного действия фторуксусной кислоты повреждаются митохондриальные процессы, лежащие в основе образования субстратов аэробной фазы дыхания – нарушается синтез макроэргов.

У человека, в зависимости от поступившей дозы вещества, действие на организм проявляется спустя 0,5 – 6 часов. Такое отсроченное начало отравления можно связать с прохождением во времени этапов метаболизма ксенобиотика в цикле трикарбоновых кислот, и постепенным истощением субстратов биологического окисления, которые в норме присутствуют в клетке в некотором избытке. У поражённого появляются тошнота, боли в животе, оглушённость, спутанность сознания, чувство страха, выраженная одышка. Затем пострадавший теряет сознание, появляются приступы клонико-тонических судорог. Смерть наступает от остановки дыхания и прекращения сердечной деятельности, сопровождающейся фибрилляцией желудочков. Если на высоте интоксикации пострадавший не погибает, формируется затяжная кома, которая может продолжаться до 6 суток.

Оказание помощи поражённым осуществляется в соответствии с общими принципами оказания помощи при острых поражениях ОВТВ. Табельных антидотов нет. В эксперименте на лабораторных животных показано, что при раннем ацетата натрия (2-3 г/кг), наблюдается снижение тяжести интоксикации, вызванной фторуксусной кислотой. При одновременном введении этанола (5% раствор на 5% глюкозе из расчёта – 1 мл 96° спирта на 1 кг массы) защитная эффективность препарата увеличивается более чем в два раза. Показано так же, что некоторой антидотной активностью обладают вещества, содержащие SH-группы, в частности ацетилцистеин. Данные об использовании препаратов в условиях клиники отсутствуют.

3.2. Ингибиторы цепи дыхательных ферментов.

Синильная кислота и её соединения.

Синильная кислота в обычных условиях представляет собой бесцветную прозрачную жидкость, имеющую запах горького миндаля, с T кипения $+26^{\circ}$ и T плавления -14°C . Относительная плотность паров по воздуху 0,93; среднесмертельная концентрация при ингаляционном пути поступления 1,5 мг×мин/л. При поступлении через рот среднесмертельная доза для человека составляет 1 мг/кг. Почти столь же токсичны и соли синильной кислоты. Для KCN среднесмертельная доза при пероральном поступлении составляет 2,5 мг/кг, для NaCN – 1,8 мг/кг. Образующийся очаг - нестойкий быстродействующий. Путь поступления синильной кислоты - универсальный, т.е. она может вызывать поражения при ингаляционном, перкутанном и пероральном путях поступления.

Механизм действия и патогенез интоксикации синильной кислотой и цианидами.

Синильная кислота и цианиды относятся к типичным ферментным ядам с высокоизбирательным механизмом действия. После поступления в кровь они разносятся по всем органам и тканям и вступают в реакцию с трехвалентным железом и двухвалентной медью (окисленные формы) цитохромоксидазы (цитохрома А3) – конечного фермента цепи тканевого

дыхания. В результате этого взаимодействия железо и медь теряют способность переходить в восстановленную форму, а фермент, соответственно, передавать электроны на атомарный кислород. Это приводит к тому, что все ферменты дыхательной цепи переходят в окисленное состояние и теряют способность к передаче электронов. В результате тормозится вся система биологического окисления во всех органах и тканях, следствием чего является прекращение образования макроэргических соединений (АТФ) в цепи биологического окисления, что сопровождается быстрым истощением энергетических ресурсов. Развивается состояние так называемой гистотоксической или тканевой гипоксии, когда артериальная кровь, предельно насыщенная кислородом, проходя через ткани в венозную систему, почти не отдает кислород тканям, лишенным способности его утилизировать. При этом венозная кровь по количеству находящегося в ней кислорода приближается к артериальной, что объясняет розовый цвет кожных покровов и слизистых, несмотря на развитие гипоксии. При стремительно развивающемся отравлении компенсаторные гликолитические механизмы генерирования энергии не успевают получить необходимое развитие, и пострадавший, при тяжелых формах интоксикации, погибает в результате выведения ядом из строя основного пути образования энергии – тканевого дыхания.

При поражении цианидами в наибольшей степени страдают те ткани, в которых энергетическое обеспечение происходит главным образом за счет окислительного фосфорилирования в терминальном звене биологического окисления. В этом отношении особое место занимает центральная нервная система, отличающаяся исключительной напряженностью окислительных процессов и незначительными запасами гликогена. Так, при угнетении окислительных процессов в головном мозге на 65-74%, в печени отмечается угнетение только на 15-21%, в почках – на 16-35%, а в сердечной мышце – на 8-10%. Отсюда ясно, что основные клинические проявления, а в случае тяжелого поражения и смертельный исход, будут определяться именно поражением центральной нервной системы.

Функциональные изменения нервной системы начинаются с возбуждения, сменяемого затем ее торможением. При этом возбуждение коры головного мозга наступает сразу же, еще тогда, когда нет характерных изменений дыхания и сердечной деятельности. С вовлечением в процесс возбуждения подкорковых образований, главным образом, центров продолговатого мозга, связаны: замедление пульса (возбуждение центра вагуса), повышение артериального давления (возбуждение сосудодвигательного центра), одышка (возбуждение дыхательного центра), мидриаз (возбуждение центров симпатического отдела ЦНС). Дальнейшее распространение процессов возбуждения, в том числе и на моторные центры ЦНС, приводит к развитию судорожного синдрома. В последующем, по мере развития интоксикации, происходит угнетение функций ЦНС, вплоть до паралича жизненно важных центров, и в первую очередь, дыхательного, из-за чего происходит остановка дыхания.

Повышение АД и одышка возникают не только вследствие действия яда на соответствующие нервные клетки, но и рефлекторным путем, за счет возбуждения цианидами хеморецепторов каротидного синуса.

Существенное значение в патогенезе интоксикации синильной кислотой имеют также нарушения обмена веществ. Из-за нарушения процессов окисления в тканях быстро накапливаются недоокисленные продукты и развивается метаболический ацидоз, вследствие выброса катехоламинов – гипергликемия. Нарушением окислительно-восстановительных процессов объясняется выраженная гипотермия.

Выраженность всех этих патологических процессов зависит от степени тяжести интоксикации.

Клиника поражения синильной кислотой.

Клинические формы поражения.

Острая форма отравления синильной кислотой имеет либо молниеносное, либо замедленное течение. Молниеносная форма возникает, когда в организм в течение короткого промежутка времени поступает большое количество цианистых соединений. Чаще всего стремительное развитие интоксикации отмечается при ингаляционном пути поступления яда, однако и при проглатывании больших количеств синильной кислоты или её солей (цианистого калия или натрия) возможна молниеносная смерть. В этих случаях пострадавший теряет сознание, падает, развиваются клонико-тонические судороги, которые продолжаются до нескольких минут. Кровяное давление после короткого подъёма падает. Пораженный как бы застывает от остановки дыхания с широко открытыми “выпученными” глазами, наблюдается резкое расширение зрачков. Спустя несколько минут после остановки дыхания прекращается сердечная деятельность.

Замедленная форма развития отравления характерна для случаев нахождения в зараженной атмосфере с относительно небольшими концентрациями отравляющего вещества, кроме того она, как правило, развивается при поступлении яда через кожу или желудочно-кишечный тракт. Различают четыре стадии развития интоксикации: начальных явлений, одышки (диспноэтическую), судорожную и паралитическую.

В стадию начальных явлений пострадавший ощущает запах горького миндаля, металлический, иногда жгуче-горький, привкус во рту, онемение слизистой ротовой полости и кончика языка. Появляются признаки лёгкого раздражения слизистых оболочек глаз и дыхательных путей: саднение в носу и за грудиной, гиперемия конъюнктивы. Наблюдается слюнотечение, тошнота, иногда рвота, головокружение, головная боль. Может ощущаться слабость, боль в области сердца, нарушаться координация движений. Все перечисленные признаки возникают сразу после воздействия яда, скрытого периода нет.

После надевания противогаза или выхода из зараженной атмосферы синильная кислота достаточно быстро обезвреживается в организме, и через

несколько минут все эти симптомы исчезают. По такому варианту протекают поражения лёгкой степени тяжести.

Если поступление яда в организм продолжается, то развивается следующая, диспноэтическая стадия, которая характеризуется развитием мучительной одышки. Дыхание вначале становится частым и глубоким, затем одышка приобретает инспираторный характер. Нарастают боль и чувство стеснения в груди. Загрудинные боли носят стенокардитический характер. Тахикардия сменяется брадикардией, пульс становится редким, напряжённым. Усиливается слабость. Со стороны сознания вначале отмечается возбуждение, беспокойство, мучительный страх смерти, затем сознание резко угнетается, до кратковременной его потери. Наблюдается мидриаз. Может быть рвота. Кожные покровы и слизистые приобретают розовую окраску.

С прекращением поступления яда в организм симптомы поражения относительно быстро (в течение 30-60 минут) ослабевают, а через несколько часов проходят окончательно, но в течение 1-3 дней после этого сохраняется ощущение общей слабости, разбитости, беспокоят головные боли, боли в области сердца, может быть лёгкое расстройство походки. Стадией нарушения дыхания ограничиваются, как правило, поражения средней степени тяжести.

При дальнейшем поступлении яда диспноэтический период сменяется судорожным. Сознание утрачивается, поражённый падает, развиваются клонико-тонические судороги с преобладанием тонического компонента. В этот период кожные покровы и слизистые резко розовой окраски, зрачки расширены, глазные яблоки выпячиваются из глазниц (экзофтальм); корнеальный, зрачковый и другие рефлексы резко снижены. Из рта выделяется небольшое количество слюны. Пульс замедленный (вагусный), артериальное давление в пределах нормы или повышено. Дыхание редкое, аритмичное. Нередко отмечается непроизвольное мочеиспускание и дефекация. Длительность судорожной стадии - от нескольких минут до нескольких часов.

Если медицинская помощь в этот период не будет оказана, то вслед за судорожным развивается паралитический период. При этом судороги прекращаются, мышцы расслабляются; наблюдается арефлексия, адинамия. Дыхание становится редким, поверхностным, прерывистым. Пульс учащается, артериальное давление резко падает. Затем наступает паралич дыхательного центра и остановка дыхания, но пострадавшего в этот период ещё можно спасти. Спустя ещё 3-5 минут прекращается сердечная деятельность, наступает смерть. Наличие в клинической картине интоксикации судорожного и паралитического периодов указывает на тяжёлое (крайне тяжёлое) поражение синильной кислотой или её соединениями.

Осложнения и исходы:

- нарушение функции нервной системы (длительная астенизация; двигательные нарушения – нарушение координации, парезы и параличи отдельных мышечных групп; нарушение психики)

- стойкие изменения сердечно - сосудистой системы;
- лабильность дыхательного центра, быстрая его истощаемость при физических нагрузках.

Оказание помощи поражённым.

Обоснование методов лечения при поражениях цианидами.

В основе всего комплекса лечебных мероприятий при отравлении синильной кислотой и цианидами лежит представление о том, что связь между циан-ионом и окисленными формами железа и меди цитохромоксидазы хотя и более устойчива, чем их связь с атомарным кислородом, все же не очень прочна. Существует достаточно легко сдвигаемое равновесие между концентрацией свободных циан-ионов в плазме и концентрацией циан-ионов, находящихся в связанном с цитохромом состоянии. Следовательно, связывание синильной кислоты в плазме крови будет способствовать ее выходу из тканей, а значит и восстановлению активности угнетенной цитохромоксидазы (реактивирование ферментов). Кроме того, при проведении лечебных мероприятий учитывается тот факт, что в организме существует естественная система детоксикации синильной кислоты. Поступившие в организм циан-ионы вступают во взаимодействие с серой глутатиона или других серосодержащих веществ с образованием роданистых соединений, которые достаточно прочны, нетоксичны и легко выводятся с мочой. Эта реакция протекает с участием фермента роданазы. Кроме того, в процессе обезвреживания синильной кислоты принимают участие альдегиды (глюкоза). При этом образуются нетоксичные циангидрины, легко выводящиеся через почки. При поступлении синильной кислоты в малых дозах, указанные выше процессы детоксикации препятствуют проявлению ее токсических свойств, а при действии ее в больших дозах развиваются нарушения энергетического обмена на всех уровнях.

Для оказания экстренной помощи пострадавшим используют метгемоглобинообразователи, которые окисляют двухвалентное железо гемоглобина в трехвалентное железо метгемоглобина, с которым связываются циан-ионы в плазме крови. Уменьшение концентрации свободных циан-ионов в плазме крови способствует их выходу из тканей, в результате чего происходит реактивирование цитохромоксидазы и восстановление тканевого дыхания. При назначении препаратов этой группы следует учитывать, что метгемоглобин не способен переносить кислород и при его содержании в крови $>25\%$ возникает гемическая гипоксия. В дальнейшем комплекс циан-метгемоглобин вновь начинает диссоциировать, что может привести повторно к развитию картины интоксикации. Чтобы этого избежать, необходимо удалять циан-ионы из организма, что достигается применением донаторов серы (натрия тиосульфат), кетонов (глюкоза), комбинированных препаратов, таких, как хромосмон, содержащий метиленовую синь, которая в больших количествах приводит к метгемоглобинообразованию и выступает в качестве акцептора электронов,

восстанавливая, таким образом, функционирование дыхательной цепи, и глюкозу, которая непосредственно связывает циан-ионы с образованием циангидринов. Кроме того, используются различные соединения кобальта, которые образуют с циан-ионами прочные, нетоксичные, легко растворимые в воде соединения.

Таким образом, антидотная терапия проводится комбинированно: вначале быстрые метгемоглобинообразователи, а затем действующие много медленнее, но обезвреживающие яд окончательно, донаторы серы, альдегиды, соли кобальта.

Кроме антидотной, проводится симптоматическая терапия, направленная на поддержание жизненно важных функций, коррекцию возникающего ацидоза. Практика также показала, что применение кислорода, особенно под повышенным давлением (гипербарическая оксигенация), на фоне антидотной терапии, значительно повышает процент положительных исходов. Это, видимо, объясняется ускорением и усилением действия нейтрализующих яд антидотов в условиях повышенного содержания кислорода в тканях.

Общие принципы терапии

Антидотами при оказании помощи поражённым синильной кислотой и цианидами являются: - метгемоглобинообразователи (амилнитрит – 1мл ингаляционно; антициан 20% - 1мл внутримышечно или 0,75мл внутривенно на глюкозе; нитрит натрия 1% водный раствор 10-20мл внутривенно медленно; метиленовая синь – 1% раствор в 25% растворе глюкозы (хромосмон) 50мл внутривенно; 4-диметиламинофенол-гидрохлорид 15% раствор внутривенно 3-4мл/кг массы тела

- донаторы серы (натрия тиосульфат 30% раствор внутривенно 40-50мл)

- альдегиды и кетоны (глюкоза 25% раствор внутривенно 40-50мл)

- соли кобальта (оксикобаламин внутривенно 200 мг/кг; кобальтовая соль ЭДТА – келоцианор – внутривенно 1,5% раствор 20-40мл).

Для усиления действия антидотов показана гипербарическая оксигенация.

Кроме антидотной проводится также симптоматическая терапия, направленная на поддержание жизненно важных функций организма и профилактику осложнений.

Особенности токсического действия акрилонитрила и сероводорода.

Акрилонитрил и сероводород, также как и синильная кислота, являются веществами, блокирующими цитохромоксидазу. В обычных условиях акрилонитрил представляет собой бесцветную жидкость с запахом горького миндаля, температурой кипения +73,5 и температурой плавления - 83 град.С. Относительная плотность паров по воздуху 1,9. Среднесмертельная концентрация при ингаляционном пути поступления 7,0 мг.мин/л. Может вызывать поражения при любом пути поступления, однако основным является ингаляционный.

Сероводород при нормальных условиях - газ, без цвета, с запахом тухлых яиц, в 2,6 раза тяжелее воздуха. Температура кипения -60,8 град., затвердевания -85,7 град.С. Среднесмертельная концентрация 25,0 мг.мин/л. Основной путь поступления - ингаляционный, но при высоких концентрациях возможно и перкутанное отравление. И акрилонитрил и сероводород образуют нестойкие очаги быстрого действия.

Акрилонитрил, кроме общерезорбтивного, обладает еще и выраженным местным повреждающим действием. При попадании на кожные покровы в капельно-жидком состоянии может вызывать дерматит, вплоть до язвено-некротического. При ингаляционном поступлении возможно развитие токсического отека легких.

Поскольку общерезорбтивное действие яда связано с отщепляющимся от молекулы акрилонитрила циан-ионом, то основной механизм действия, патогенез интоксикации и принципы терапии будут те же, что и при действии синильной кислоты. Кроме того, лечебные мероприятия будут направлены на купирование отека легких при ингаляционном поступлении и на лечение дерматита при повреждении кожных покровов. Сероводород, кроме общерезорбтивного действия при ингаляционном поступлении может вызвать развитие токсического отека легких. Антидотная терапия при поражениях этим ядом заключается в применении метгемоглобинообразователей. Кроме того проводится симптоматическая терапия и мероприятия, направленные на купирование токсического отека легких.

4. Разобщители биологического окисления и фосфорилирования.

Способностью разобщать процессы биологического окисления и фосфорилирования обладают липофильные соединения, содержащие фенольную группировку в молекуле и являющиеся слабыми органическими кислотами. Наиболее распространенными представителями этой группы веществ являются **2,4-динитрофенол** и **4;6-динитроортокрезол**, которые используются как ядохимикаты для борьбы с сорняками и вредителями сельскохозяйственных культур. Они представляют собой твердые слаболетучие кристаллические вещества с запахом фенола и температурой плавления менее 100⁰С. Хорошо растворяются в органических растворителях, хуже – в воде. Среднесмертельная концентрация при ингаляционном поступлении для динитрофенола составляет 0,7 мг×мин/л, для динитроортокрезола 10 мг×мин/л. Основными путями поступления являются ингаляционный и перкутанный, возможно отравление и при попадании этих веществ в желудочно-кишечный тракт. Образующиеся очаги - стойкие замедленного действия.

Механизм токсического действия и патогенез интоксикации.

По токсикологическим свойствам эти вещества относятся к разобщителям тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования.

Поступая в организм и проникая в ткани, они устраняют образующийся на внутренней мембране митохондрий градиент концентрации ионов водорода. Это приводит к падению трансмембранного потенциала, энергия этого потенциала переходит в тепловую энергию. При этом прекращается образование АТФ, а имеющийся запас АТФ расходуется на восстановление трансмембранного потенциала, который также быстро устраняется токсическим агентом, трансформируясь в тепло. В итоге, энергетические ресурсы организма быстро истощаются, компенсаторно усиливается гликолиз, увеличивается напряженность цикла трикарбоновых кислот, возрастает количество субстратов тканевого дыхания и повышается интенсивность их биологического окисления. В связи с этим образуется еще большее количество энергии, но так как она не накапливается в макроэргах, то распространяется в виде тепла. В результате развивается гипертермия (“тепловой взрыв”). Кроме того, нитрофенол вызывает образование метгемоглобина, что еще больше усиливает выраженность гипоксического синдрома.

Клиника поражения динитрофенолом и динитроортокрезолом.

При контакте вызывает лёгкое раздражение кожи, слизистой желудочно-кишечного тракта, глаз и дыхательных путей (в зависимости от пути поступления в организм). Выделяют лёгкую, средней степени и тяжёлую форму поражения. При лёгкой интоксикации примерно через час после воздействия развиваются признаки общего недомогания: головная боль, вялость, понижение работоспособности, головокружение, тошнота. Характерными проявлениями интоксикации являются выраженная потливость и повышение температуры тела до 38⁰С. Эти нарушения сохраняются в течении суток. При интоксикации средней степени тяжести к описанным явлениям присоединяется одышка, чувство стеснения в груди, учащение пульса. Появляется чувство тревоги, беспокойство, бессонница. Температура тела повышается до 39⁰С. При тяжёлом поражении клиника развивается быстро. Возникает чувство жажды. Отмечается выраженная одышка, нарушение сердечного ритма, повышение артериального давления. Появляется цианоз кожных покровов. Температура тела повышается до 40 – 42⁰С (“тепловой взрыв”). Сознание утрачено, зрачки расширены, развивается судорожный синдром. Смерть может наступить от остановки дыхания и прекращения сердечной деятельности.

Оказание помощи поражённым.

Специфические антитоксические препараты отсутствуют. Помощь оказывается в соответствии с общими принципами терапии острых отравлений. Основное внимание при оказании помощи уделяется борьбе с гипертермией, при этом использование жаропонижающих средств неэффективно. Для понижения температуры тела используют холодные обтирания, ванны, обертывания.

Для снижения уровня основного обмена назначают метилтиоурацил.

Обязательна оксигенотерапия, по показаниям – ИВЛ.

Кроме того, проводятся мероприятия по борьбе с обезвоживанием, по поддержанию функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

