

**ФГБОУ ВО ИвГМУ Минздрава России
Кафедра безопасности жизнедеятельности и
медицины чрезвычайных ситуаций**

**ЛЕКЦИЯ
по медицине чрезвычайных ситуаций для студентов
6 курса лечебного и педиатрического факультетов и 5 курса стоматологиче-
ского факультета**

Тема № 1.3 «Токсичные химические вещества общедовитого действия»

Утверждено на методическом заседании кафедры
БЖ и МЧС
(протокол № _____ от «___» _____ 2025 г.

Иваново 2025

I. УЧЕБНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Введение
2. ОВТВ, нарушающие кислородтранспортные функции крови
3. ОВТВ, разрушающие эритроциты, (гемолитики)
4. Ингибиторы цепи дыхательных ферментов

II. ВРЕМЯ – 45 минут

III. ЛИТЕРАТУРА

1. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник / Под ред. С.А.Куценко.- СПб.: Фолиант, 2004.- 526 с.
2. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник / Под ред. И.С.Бадюгина.- М.: Воениздат, 1992.- 336 с.
3. Военная токсикология и медицинская защита от ядерного и химического оружия: Учебник / Под ред. В.В.Жеглова.- М.: Воениздат, 1992.- 368 с.
4. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия.- Л.: Медицина, 1986.- 356 с.
5. Лужников Е.А. Клиническая токсикология.- М.: Медицина, 1994.-
6. Указания по военной токсикологии / Под ред. И.М.Чижа.- М.: Воениздат, 2000.- 298 с.

IV.ЦЕЛЬ ЛЕКЦИИ:

1. Ознакомить студентов с отравляющими и высокотоксичными веществами общедовитого действия, дать их классификацию.
2. Охарактеризовать физико-химические и токсикологические свойства различных групп веществ общедовитого действия.
3. Ознакомить студентов с методами профилактики поражений, принципами оказания неотложной помощи и вопросами медицинской защиты от поражений ОВТВ общедовитого действия.

V.РАСЧЕТ ВРЕМЕНИ

№ п/п	Содержание занятия	Время, мин.
I	Вступительная часть	5 мин.
II	Основная часть	
	Вопросы лекции	
	ОВТВ, нарушающие кислородтранспортные функции крови	10 мин.
	ОВТВ, разрушающие эритроциты, (гемолитики)	10 мин.
	Ингибиторы цепи дыхательных ферментов	15 мин.
III	Заключительная часть	5 мин.

VI. ТЕХНИЧЕСКОЕ ОСНАЩЕНИЕ

- Мультимедийный плеер
- Презентации к лекции

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.

Вопрос 1. ОВТВ, нарушающие кислородтранспортные функции крови

1.1 Окись углерода

Физико-химические и токсикологические свойства окиси углерода

Окись углерода в обычных условиях - газ без цвета и запаха. 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).

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 гемопротеиду. 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.

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

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 миофибрилляции 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).

Профилактика поражений и принципы оказания неотложной помощи при отравлениях оксидом углерода. 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.

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. На этом же эффекте основано применение ацизола с лечебной целью. При этом 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 HbCO 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 O₂ примерно в четыре раза увеличивается скорость диссоциации карбоксигемоглобина и элиминации CO из организма, а также снижается чувствительность тканевых цитохромов к ингибиторному действию CO, что способствует устранению явлений гипоксии. 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 C (возмещение эндогенного цитохрома C, 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.

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 средством 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, аминафенол);

4. Ароматические нитраты (динитробензол, хлорнитробензол);
5. Производные гидроксиламина (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 amino- 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). 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 и в дальнейшем не восстанавливаться. Это приводит к гемолизу эритроцитов, с присоединением гемо-

литической 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.

1.3 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.

Клиника интоксикации нитро- и аминосоединениями ароматического ряда

Из особенностей клинической картины следует 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 метгемоглинообразующей 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 гидролизует 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 метгемоглинообразования. Таким образом, для отравления нитритами характерен смешанный тип развивающейся гипоксии: гемический (за счёт метгемоглинообразования) 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 димергемоглобинообразование. 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.

Вопрос 2. ОБТВ, 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-бФ-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, 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) 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°C, температура плавления -116,3°C. Это вещество в два раза тяжелее воздуха, образует нестойкий, замедленного действия очаг поражения. Путь поступления в организм - только ингаляционный. Среднесмертельная доза - 1,8мг/кг, среднесмертельная концентрация – 5 мг×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 канальцы и приводят к развитию выделительного нефрозонефрита 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 отравле-

ниях 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 мекаптид и унитиол. В первые дни интоксикации используется мекаптид 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 поражении люизитом. Кроме того проводится ранняя и повторная операция по замещению крови и ранний гемодиализ, а также симптоматическая терапия.

Вопрос 3 Ингибиторы цепи дыхательных ферментов

3.1 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 $1,5 \text{ мг} \times \text{мин}/\text{л}$. При поступлении через рот среднесмертельная доза для человека составляет $1 \text{ мг}/\text{кг}$. Почти столь же токсичны и соли синильной кислоты. Для KCN среднесмертельная доза при пероральном поступлении составляет $2,5 \text{ мг}/\text{кг}$, для NaCN – $1,8 \text{ мг}/\text{кг}$. 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 тка-

невой 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 цианионом 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 выводимые 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.