

Тема 1.5 «Токсичные химические вещества нейротоксического действия»

**Для студентов 6 курса лечебного,
педиатрического факультетов и 5 курса
стоматологического факультета**

Вопросы

- 1. Введение**
- 2. Физико-химические свойства ФОС.
Особенности поражения и механизм
действия ФОС**
- 3. Действие ФОС на органы и системы.
Клиника поражения ФОВ**

Введение

ОВ и АХОВ нервно-паралитического действия - химические соединения, вызывающие специфические нарушения функции нервной системы с проявлением судорожного, паралитического синдрома и оказывающие резорбтивное действие.



ФОС широко применяются:

1. В сельском хозяйстве в качестве инсектицидов, гербицидов, фунгицидов, дефолиантов
2. В животноводстве - для борьбы с эктопаразитами животных
3. Для обработки садов, виноградников, зернобобовых культур
4. В быту против домашних насекомых
5. В виде лекарственных препаратов для лечения глаукомы, миастении в родовспоможении (фосфакол, прозерин и т.д.)
6. В промышленном производстве синтетических материалов
7. В качестве химического оружия (зарин, зоман, Ви-газы).

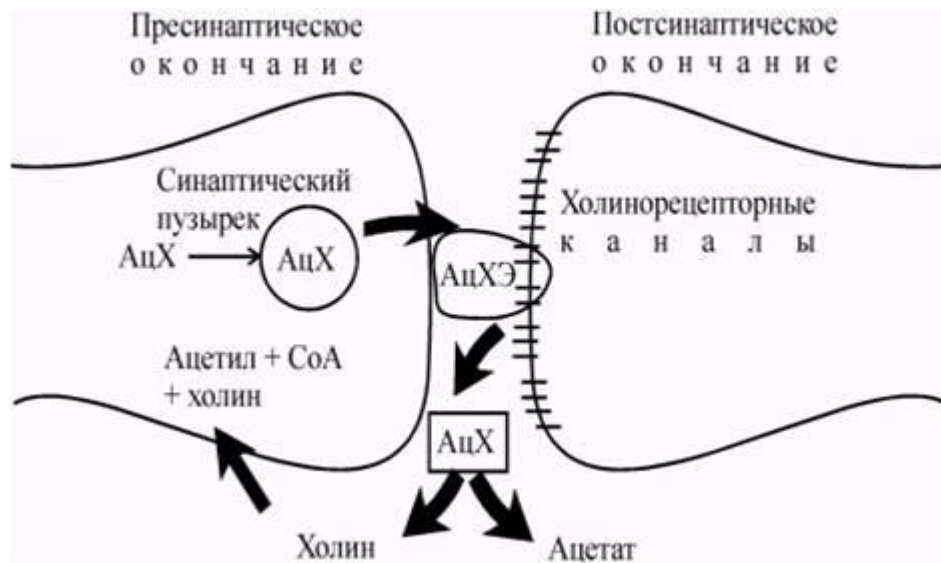
**Вопрос 1 Физико-химические свойства
ФОС. Особенности поражения и
механизм действия ФОС**

Твердые кристаллические вещества, либо жидкости. Большинство из них со специфическим керосиново-чесночным запахом, хорошо, растворяются в жирах, органических растворителях. Тяжелее воды, удельный вес в пределах 1,07-1,73. Гидролизуются щелочными и хлорсодержащими препаратами. В кислой среде не изменяются много месяцев. Токсичность водных растворов ФОС, хранящихся при темп.+35° С, увеличивается в 30 раз. Большинство обладают высокой летучестью. Вызывают отравления ингаляционно, через УС КТ, кожу.

По токсичности ФОС делят на 4 группы:

1. Сильнодействующие ($Д_{50}$ менее 50 мг/кг) - зарин, зоман, Ви-газы, тиафос, меркаптофос, метафос, метилэтилтиофос.
2. Высокотоксичные / $Д_{50}$ от 51 до 200, мг/кг/ - дихлофос, фосфамид метилмеркаптсфос, базудин, цидеал, фталофос и т.д.;
3. Среднетоксичные / $Д_{50}$ от 201 до 1000 мг/кг/ - хлорофос, карбофос, метилнитрофос, трихлорметафос 3, и т.д.
4. Малотоксичные / $Д_{50}$ более 1000 мг/кг/ - бромфос, демуфос, валексон и т.д.

ФОС относятся к типичным ферментным ядам с высокоизбирательным механизмом действия. После поступления в кровь они разносятся по всем органам и тканям и вступают в специфическое взаимодействие с биомолекулами — это ферменты, рецепторы и пр.



Принципиальное же различие в действии ФОС и ацетилхолина на АХЭ состоит в том, что обратная реакция — дефосфорилирование — протекает исключительно медленно. В результате этого в синаптической щели возникает избыточное количество нейромедиатора ацетилхолина, который возбуждает и перевозбуждает постсинаптическую мембрану, формируя картину гиперхолинергического сдвига в организме.

Основным патогенетическим фактором действия ФОС является угнетение холинэстеразы (АХЭ).

При прохождении импульса через синаптическое нервное окончание происходит деполяризация пресинаптической мембраны с выбросом в синаптическую щель кванта нейромедиатора — ацетилхолина, который вступает во взаимодействие с белком — холинорецептором постсинаптической мембраны, вызывая ее деполяризацию и дальнейшее проведение импульса. После этого отработанный ацетилхолин разрушается с помощью фермента АХЭ с образованием холина и уксусной кислоты.

В основе антихолинэстеразного действия ФОС лежит структурное сходство этих соединений с ацетилхолином. Таким образом, можно представить, что при взаимодействии ФОС с АХЭ происходит реакция по такому же механизму, как и при соединении АХЭ с ацетилхолином.

Эффекты действия фосфорорганических соединений

Холинергические (синаптические)	Нехолинергические (внесинаптические)
Антихолинэстеразное действие (ведущий механизм)	Антиферментное действие
Холиносенсибилизирующее	Мембранотоксическое действие
Облегчающее действие	Иммунодепрессивное действие
Холиномиметическое действие	
Холинолитическое действие	

Холиносенсибилизирующее действие — способность ФОС повышать чувствительность холинорецепторов к ацетилхолину, что увеличивает ответы органов и тканей на воздействие ацетилхолина и других холиномиметиков.

Облегчающее действие - действием ФОС на демиелинированную часть нервного волокна, что вызывает стойкое открытие Ca^{2+} -каналов и деполяризацию пресинаптической мембраны-запасы ацетилхолина выбрасываются в синаптическую щель.

Непосредственное действие на холинорецептор — холиномиметическое действие и холинолитическое действие. ФОС, как структурные аналоги ацетилхолина, могут проявлять активность по отношению к холинорецепторам.

В начальный период действия ФОС наблюдается возбуждение холинорецепторов, при наращивании концентрации яда происходит постепенный переход постсинаптической мембраны от состояния возбуждения к состоянию запредельного торможения (синаптического блока).

Особенно важным является прямое холинолитическое действие при торможении и блокаде нервно-мышечной передачи (нервно-мышечный блок) в дыхательной мускулатуре. Непосредственное действие ФОС на холинорецепторы подтверждается способностью реактиваторов АХЭ устранять нервно-мышечный блок в дыхательной мускулатуре при полном угнетении АХЭ и старении комплексов.

Мускариноподобное и никотиноподобное действие фосфорорганических соединений

	М-холинорецепторы	Н-холинорецепторы
Периферическая нервная система	Кожа: гипергидроз, стойкий розовый дермографизм. Глаза: миоз, спазм аккомодации, боли в глазницах, снижение остроты зрения, слезотечение. Органы дыхания: ринорея, бронхорея, стеснение в груди, бронхоспазм. Сердечно-сосудистая система: брадикардия, синусовая брадиаритмия, атриовентрикулярная блокада, гипотония, боли в сердце. ЖКТ: слюнотечение, тошнота, рвота, спастические боли в животе, понос, тенезмы, задержка желчи и мочеиспускания (спазм сфинктеров)	Мышечная слабость, миофибрилляции, слабость дыхательной мускулатуры. Тахикардия, повышение АД
ЦНС	Страх, беспокойство, чувство тревоги, психомоторное возбуждение, головокружение, дезориентация, нарушение речи, клонико-тонические судороги, центральные параличи, кома	

**Вопрос 2 Действие ФОС на
органы и системы. Клиника
поражения ФОВ**

Действие на органы и системы

Нарушение функции сердечно-сосудистой системы

Изменения АД (преходящий прессорный эффект, за которым следует падение кровяного давления), возникновение брадикардии, нарушение проводимости (вплоть до атриовентрикулярного блока) зависят от многих факторов: воздействия ядов на вегетативные ганглии, сердце, каротидные клубочки, надпочечники.



Действие на ЦНС

Психические расстройства характеризуются замедлением реакции, неправильным толкованием распоряжений, замешательством при осуществлении тех или иных действий.

Характерны нарушения эмоциональной сферы. Они проявляются умеренной депрессией или эмоциональной лабильностью, напряженностью. Часто наблюдается расстройство памяти,.

Дальнейшее распространение процессов возбуждения, в том числе и на моторные центры нервной системы, может привести к развитию судорожного синдрома.

Вследствие накопления ацетилхолина в синапсах мозга в чрезмерных концентрациях за возбуждением происходит угнетение функции ЦНС, вплоть до паралича жизненно важных центров. Центральный паралич, захватывающий область дыхательного центра, может быть причиной смерти.

Нарушения функций внешнего дыхания

В нарушении внешнего дыхания обычно выделяют фазу возбуждения, характеризующуюся гипервентиляцией, и фазу угнетения дыхания, характеризующуюся снижением легочной вентиляции. В начале интоксикации возбуждение дыхательного центра обусловлено как непосредственным влиянием ФОС на дыхательный центр, так и рефлекторными реакциями в результате действия ФОС на хеморецепторы каротидных клубочков. При этом наблюдается учащение дыхания, увеличивается количество потребляемого кислорода и выделенной углекислоты. Уменьшение объема легочной вентиляции и газообмена, потребления кислорода и выделения углекислоты отмечается позже, во время развития судорог.

Бронхоспазм и бронхорея при отравлении ФОС могут быть выражены очень сильно. Это приводит непосредственно к развитию асфиксии. Известно, что тонус гладкой мускулатуры бронхов и секреция желез слизистых оболочек дыхательных путей определяются тонусом блуждающего нерва.

Антихолинэстеразные вещества, повышая тонус блуждающего нерва, вызывают спазм бронхов и усиление секреции. В настоящее время способность ФОС вызывать спазм бронхиальной мускулатуры связывают как с их антихолинэстеразной активностью, так и с прямым холиномиметическим действием.

При применении ФОС в больших дозах проявляются курареподобное действие ядов и, как следствие, слабость и затем возникает паралич дыхательной мускулатуры (диафрагмы, межреберных мышц). Это приводит к тяжелым нарушениям дыхания и может быть причиной смерти.

Нарушение функции зрения

Нарушение функции зрения. При местной аппликации на конъюнктиву глаза ФОС вызывают сужение зрачка и спазм аккомодации. Эти же реакции, но в меньшей степени выраженности, наблюдаются и при резорбтивном действии ядов. Миоз и спазм аккомодации, а также сопровождающие их чувство рези в глазах, головная боль и нарушение зрения являются заметными, но не опасными для жизни симптомами. Сокращение ресничной мышцы и круговой мышцы радужки определяет степень развития миоза и спазма аккомодации.



Нарушение функции ЖКТ

Тошнота, рвота, боли в области живота, другие диспептические расстройства, возникающие при воздействии ФОС, хотя и не относятся к ведущим симптомам отравления, оказывают существенное влияние на характер течения интоксикации. Эти проявления интоксикации в основном обусловлены антихолинэстеразным действием ядов, повышением тонуса блуждающего нерва. При этом возрастает двигательная активность, увеличиваются частота и амплитуда сокращения тонкой и толстой кишки, усиливаются моторика желудка и секреция пищеварительных желез.

Основные клинические синдромы и клиника интоксикации в зависимости от степени тяжести

1) Легкая степень /формы поражения/:

- диспноэтическая /обусловлена слабостью дыхательной мускулатуры и отчасти бронхореей. Характер одышки - преимущественно- инспираторный/ миотический,
- психоневротическая, характеризуется сохранением критического отношения к себе и к окружающему;
- стенокардическая;
- абдоминальная.

2) Средняя степень, тяжести

А. Бронхостатическая форма:

- а) умеренно выраженный бронхоспазм.
- б) тяжелый бронхоспазм с асфиксией.

Б. Психоневротическая форма. Характеризуется выраженными психотическими расстройствами с нарушением критического отношения к себе и окружающим.

3) Тяжелая и крайне тяжелая степень тяжести:

а/ молниеносная форма, когда срок жизни пострадавшего, не превышает 5-15 мин. В этом случае не успевает развиваться судорожный и бронхоспастический синдром, может не быть и сужения зрачка. Смерть наступает от центральных параличей.

б/ быстропротекающая форма /срок жизни пострадавшего 60 мин/.

в/ замедленная форма /срок жизни пострадавшего до 90-180 мин без оказания помощи/,

Кардинальными признаками, позволяющими различать тяжелую степень от средней, является наличие судорожного, синдрома или потери сознания,

Осложнения и последствия поражения

Легкие формы отравлений - протекают без осложнений и последствий.

Средняя степень тяжести часто сопровождается легочной патологией - воспалительные процессы, а также длительной астенизацией.

К осложнениям тяжелой степени, отравления относятся:

- паралич дыхания /в первые 2-3-5 часов, предупреждается антидотом/
- дистрофия миокарда с расстройством сердечного ритма;
- рецидивирующий бронхоспазм;
- острые очаговые пневмонии 70-80% на 1-2 сутки, часто абсцедируют
- гипертензии с переходом в коллапс;
- нефропатия /не тяжелая/;
- поздние интоксикационные психозы.

Поздние осложнения и последствия

- Паралич дыхания не центрального происхождения. Развивается на фоне восстановления сознания, постепенно, на фоне генерализованного поражения всей скелетной мускулатуры /дыхание только, через трахеостому, необходимость аспирации/;
- Длительный астенический синдром;
- Токсическая энцефалопатия - признаки рассеянного микроорганического поражения головного, мозга /изменение личности, нарушение памяти и т.д. – прогрессирует;
- Токсический полиневрит /редко/ - позднее осложнение через 2 нед-2 мес., поражаются кисти, стопы, сильнейший болевой синдром, длится годы, Больные не способны к самообслуживанию.

Благодарю за внимание

После изучения материала лекции ответить на вопросы по ссылке

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfymTkICZ9dy1NjqpOb3InPiQrd1jQZAOa0yrQUzaccOMRAAg/viewform>