

Рабочая лекция по теме 1.5 «Токсичные химические вещества нейротоксического действия»

СЛ. 3

Введение

СЛ. 4

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

Действие на нервную систему характерна для многих сильнодействующих ядов, но исторически, в данной группе рассматриваются только фосфорорганические соединения (ФОС) - сложные эфиры фосфорной кислоты.

Историческая справка.: Впервые ФОС синтезированы в середине XIX века. В начале XX в. созданы две школы - Михаэлиса (Германия) и Арбузова А.Е. (Казань), который разработал новый способ синтеза ФОС. Перелом наступил в 1934 г., когда Ланге и Крюгер (Германия) отметили токсические свойства этих соединений. Вскоре после Ланге, в Германии создается лаборатория под руководством Шрадера - к началу второй мировой войны было синтезировано и изучено более 2000 ФОС, среди которых такие высокотоксичные, как табун, зарин. В 1944 г. - зоман. В 1958-60 г. шведский химик Тамеллин синтезировал Vi-газы. В настоящее время созданы бинарные системы ОВ.

ФОС широкоприменяются:

- в сельском хозяйстве в качестве инсектицидов, гербицидов, фунгицидов, дефолиантов;
- в животноводстве - для борьбы с эктопаразитами животных;
- для обработки садов, виноградников, зерно-бобовых культур;
- в быту против домашних насекомых;
- в виде лекарственных препаратов для лечения глаукомы, миастении в родовспоможении (фосфакол, армии, прозерин и т.д.);
- в промышленном производстве синтетических материалов;
- в качестве химического оружия (зарин, зоман, Ви-газы).

В Российской Федерации больные с острыми отравлениями ФОС составляют 10-15% всех поступающих в токсикологические центры. Это случаи суицида, токсикомании, самолечения кожных заболеваний (чесотка, педикулез), возможно отравление при использовании воды загрязненных водоемов, употребление овощей и фруктов обработанных ФОС, молока коров, опрыскивании помещений, игры детей с тарой из-под ФОС.

Среди боевых ОВ ФОВ - наиболее токсичные. Их свойства:

- проникают в организм всеми возможными путями;

- момент контакта с ОВ практически незаметен;
- на местности имеют значительную стойкость;
- являются быстродействующими ОВ;
- могут применяться в любом агрегатном состоянии;
- могут изготавливаться /храниться/ в виде бинарных рецептур

Считается, что ФОС может быть применено в 70-95% случаев применения химического, оружия. Не случайна химический арсенал США составляет в настоящее время 150 тыс. тонн, а количество боеприпасов - 3 млн. единиц, начиненных ФОВ, что может четырехкратно, уничтожить население земного шара.

СЛ. 5

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

СЛ. 6

Это 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 (D_{50} менее 50 мг/кг)- зарин, зоман, Ви-газы, тиафос, меркаптофос, метафос, метилэтилтиофос.
2. Высокотоксичные / D_{50} от 51 до 200, мг/кг/ - дихлофос, фосфамид метилмеркаптсфос, базудин, антио, цидеал, фталофос, бензофосфат, байтекс, фозалон;
3. Среднетоксичные / D_{50} от 201 до 1000 мг/кг/ - хлорофос, карбофос, метилнитрофос, сайфос, амидофос, трихлорметафос 3, теразофос,;
4. Малотоксичные / D_{50} более 1000 мг/кг/ - бромфос, абот, гардон, цианокс, демуфос, валексон, антеллик.

ФОВ, попав в организм, быстро /до 5-10 мин/ проходят сквозь биологические мембраны и распределяются во всех органах и тканях. Исключение составляет V-газы, которые проникают через кожные покровы, примерно в течение часа, в органах и тканях ФОВ вступают в специфические взаимодействия с мишенями (рецепторы, ферменты и т.д.), вызывая нарушение клеточного, и тканевого гомеостаза, так называемые первичные сдвиги гомеостаза.

ФОС относятся к типичным ферментным ядам с высокоизбирательным механизмом действия. После поступления в кровь они разносятся по всем ор-

ганам и тканям и вступают в специфическое взаимодействие с биомолекулами — это ферменты, рецепторы и пр.

СЛ. 7

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 — хеморецептором 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.

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.

Длительность действия антихолинэстеразных веществ определяется скоростью восстановления активности АХЭ. Некоторые ФОС уже после взаимодействия с АХЭ претерпевают дальнейшие изменения. При этом от ФОС отщепляется алкильный радикал, а между АХЭ и измененной молекулой ФОС устанавливается ковалентная связь. В этом случае ингибирование АХЭ происходит необратимо.

Постепенная утрата фермент-ингибиторным комплексом способности к диссоциации определяется как старение холинэстеразы. Время старения зависит от вида ФОС. Для зомана старение комплекса происходит за минуты, зарина — за часы, Vx — за сутки.

СЛ. 8

Таблица 1

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. Таким образом, при действии ФОС увеличиваются ответы органов и тканей на воздействие ацетилхолина и других холиномиметиков.

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

Непосредственное действие на холинорецептор — холиномиметическое действие и холинолитическое действие. Поскольку и холинорецепторы, и АХЭ адаптированы к одному и тому же медиатору — ацетилхолину, то ФОС, как структурные аналоги ацетилхолина, могут проявлять активность и 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).

СЛ. 9

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.

Таким образом, холинергическое действие ФОС приводит к возбуждению и перевозбуждению М- и Н-холинорецепторов на периферии и в центре.

М-холинорецепторы располагаются в тканях, получающих парасимпатическую иннервацию (глаза, бронхи, кишечник, мочевая система, сердце) и симпатическую иннервацию (мышцы кровеносных сосудов, потовые железы), а также в ЦНС.

Таблица 2

Му斯卡риноподобное 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.	Мышечная слабость, миофибрилляции, слабость дыхательной мускулатуры. Тахикардия, повышение АД

	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)	
ЦНС	Страх, беспокойство, чувство тревоги, психомоторное возбуждение, головокружение, дезориентация, нарушение речи, клонико-тонические судороги, центральные параличи, кома	

Н-холинорецепторы находятся в поперечно-полосатой мускулатуре, вегетативных ганглиях, хромофинной ткани надпочечников и ЦНС.

Антиферментное действие — способность ФОС фосфорилировать различные ферменты (трипсин, хемотрипсин, фосфолипазы, фосфотазы и др.). Ингибирование фермента трансаминазы впоследствии вызывает дегенерацию аксона, что приводит к развитию полиневритов, парезов, параличей.

Мембранотоксическое действие — при действии ФОС происходит активация перекисного окисления липидов, что может вызвать нарушение структуры и функции клеточных мембран.

Иммунодепрессивное действие — механизм опосредован через гиперхолинергические звенья. Это действие важно учитывать в плане возможности развития вторичной инфекции.

Следом за первичными нарушениями гомеостаза из-за недостаточности компенсаторных механизмов происходят вторичные нарушения на органно-системном уровне.

СЛ. 10

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

СЛ. 11

2.1 Действие на органы и системы

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, что связано с нарушением нейромедиаторного обмена в холинергических структурах головного мозга.

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.

Нарушение функции дыхания. Практически при всех степенях поражения ФОС наблюдается расстройство дыхания, обусловленное главным образом, спазмом бронхиальной мускулатуры и усилением бронхиальной секреции, слабостью дыхательной мускулатуры, а также расстройством центральной регуляции акта дыхания и клонико-тоническими судорогами. Симптомы нарушения функции дыхания появляются рано и, быстро нарастая, становятся ведущими в картине интоксикации.

Нарушение функции сердечно-сосудистой системы. Наблюдаемые изменения АД (пребывающий 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.

СЛ. 12

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 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.

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.

Развитие гипоксии. Расстройство легочной вентиляции приводит к недостаточному насыщению артериальной крови кислородом и к гипоксической гипоксии. Для развития этой формы гипоксии при остром отравлении существенное значение имеет характер течения отравления. Если бронхоспазм появляется рано, то и гипоксия отмечается уже через несколько минут после начала отравления.

Таким образом, еще до возникновения судорожного приступа происходит снижение степени насыщения артериальной крови кислородом, а при возникновении судорог снижение прогрессирует.

При острых отравлениях ФОС возникает и циркуляторная гипоксия, которая характеризуется выраженным недонасыщением кислородом венозной крови и увеличением артериовенозной разницы по кислороду. При развивающихся судорогах снижение степени насыщения венозной крови кислородом связано и с большим потреблением кислорода тканями. Гипотония, замедление скорости кровотока, ухудшение микроциркуляции приводят к застойным явлениям и тканевой гипоксии.

СЛ. 13

2.2 Основные клинические синдромы и клиника интоксикации в зависимости от степени тяжести

В зависимости от выраженности вышеперечисленных симптомов выделяют 3 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. Бронхоспатическая 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 степеней тяжести:

а/ молниеносная форма, когда срок жизни пострадавшего, не превышает 5-15. 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,

И так, на сортировочной площадке ЭМЭ / в очаге/ медицинский работник может руководствоваться следующим алгоритмом при проведении сортировки пораженных ФОВ:

1. нет бронхоспастического синдрома, адекватно, реагирует на команды - легкая степень тяжести;
2. наличие бронхоспастического синдрома /"дистанционные" хрипы/или неадекватное поведение ,позволяет отнести пораженного к средней степени тяжести;
3. появление судорожного синдрома и \или потеря сознания характеризуют тяжелую степень поражения, с выделением пострадавших в коме - в крайне тяжелую степень отравления.

2.3 Острая интоксикация ФОВ у детей

Проявляется теми же основными симптомами, что и у взрослых, однако, степень их выраженности и характер имеют существенное различие. Так в раннем детском возрасте судорожный симптомо-комплекс с потерей сознания протекает значительно, легче, чем у взрослых, причем судороги носят только тонический характер. В возрасте 2-х лет, когда у детей быстро развивается двигательные навыки, окончательно формируется клонический компонент судорог. Отмечается различие и в патогенезе дыхательной не-

достаточности в отличие от бронхоспазма, бронхореи у взрослых и у детей превалирует нервно-мышечный блок дыхательной мускулатуры /курареподобное действие/ и паралич дыхательного центра.

Первые признаки поражения у детей появляются ПОЗЖЕ, чем у взрослых, и картина интоксикации растянута во времени, вместе с тем клиника протекает тяжелее, чаще сопровождается потерей сознания, судорогами, коллапсом.

СЛ. 15

2.4 Осложнения и последствия поражения

Легкие формы отравлений - протекают без осложнений и последствий.

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

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 остенический 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.

После изучения материала лекции ответить на вопросы тестов по ссылке

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfymTklCZ9dy1NjqpOb3InPiQrd1jQZAOa0yrQUzaccOMRAAg/viewform>