

ЭКСТРЕМАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

Под редакцией
академика РАМН профессора Г.А. Софронова,
профессора М.В. Александрова

Учебник



ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	9
Глава 1. ВВЕДЕНИЕ В ОБЩУЮ ТОКСИКОЛОГИЮ	11
1.1. Токсикология как наука	11
1.2. Цель и задачи токсикологии	14
1.3. Структура токсикологии	16
1.3.1. Токсикометрия	16
1.3.2. Токсикокинетика	19
1.3.3. Токсикодинамика	24
1.4. Учение о токсическом процессе	26
Глава 2. ЭКСТРЕМАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ: ОБЩИЕ ВОПРОСЫ	29
2.1. Структура современной «химической опасности»	29
2.2. Аварийно-опасные химические вещества: общая характеристика	33
2.3. Химическое оружие: общая характеристика	34
2.3.1. Отравляющие вещества	36
2.3.2. Фитотоксиканты боевого применения	40
2.4. Очаг химического поражения	40
2.4.1. Основы медико-тактической характеристики очагов поражения ОВ	41
2.4.2. Особенности очагов поражения АОХВ	43
2.5. Краткий исторический анализ применения химического оружия	44
Глава 3. ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ	50
3.1. Определение	50
3.2. Классификация отравлений	51
3.3. Периоды течения острого отравления. Понятие о токсикогенной и соматогенной фазах	52
3.4. Основные синдромы острого отравления. Токсическая гипоксия	55
3.5. Молниеносные формы отравлений: рефлекторное действие	57
3.6. Общие принципы лечения острых отравлений. Антидоты	58

Глава 4. НЕЙРОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ	62
4.1. Нейротоксичность: определение	62
4.2. Классификация нейротоксикантов по механизму действия	63
4.3. Синаптические яды: общие механизмы действия. Классификация	67
4.4. Классификация нейротоксикантов по эффектам	70
4.4.1. Нарушение регуляции двигательной активности	71
4.4.2. Психические расстройства. Психодислептики	73
4.4.3. Вегетативные нарушения. Физиканты	76
Глава 5. ЧАСТНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ ВЕЩЕСТВ НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ	78
5.1. Фосфорорганические соединения	78
5.1.1. Возможные причины массовых поражений ФОС	79
5.1.2. Физико-химические свойства	80
5.1.3. Токсикокинетика. Токсикодинамика	81
5.1.4. Патогенез острого отравления	85
5.1.5. Клиническая картина	87
5.1.6. Обоснование антидотной терапии	88
5.1.7. Медико-тактическая характеристика очага поражения ФОС	93
5.2. Конвульсанты, действующие на ГАМК-ергические структуры	93
5.3. Вещества психодислептического действия	96
5.3.1. ОВ психотомиметического действия типа ВZ	97
5.3.2. Дизитирамид лезиргиновой кислоты (ДЛК, LSD)	98
5.4. Неэлектролиты	101
5.4.1. Возможные причины отравлений неэлектролитами. Ядовитые технические жидкости	101
5.4.2. Общие механизмы токсического действия неэлектролитов	102
5.4.3. Этанол	104
5.4.4. Метанол	107
5.4.5. Этиленгликоль	111
5.4.6. Дихлорэтан	113
5.5. Токсины	114
5.5.1. Тетанотоксин	115
5.5.2. Ботулотоксин	117
5.5.3. Сакситоксин. Тетродотоксин	120
5.5.4. Батрахотоксин	121
Глава 6. РАЗДРАЖАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ	123
6.1. Раздражающее действие: определение. Вещества раздражающего действия	123
6.2. Патогенез острого поражения	125

6.3. ОВ раздражающего действия: общая характеристика. «Полицейские газы»	127
6.4. Основные проявления острого поражения	127
6.5. Оказание помощи. Мероприятия медицинской защиты	129
6.6. Медико-тактическая характеристика очага поражения	130
Глава 7. ПУЛЬМОНОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ	132
7.1. Пульмотоксичность: определение. Пульмотоксиканты	132
7.2. Возможные причины массовых поражений пульмотоксикантами	134
7.3. Патогенез токсического отека легких	136
7.4. Классификация пульмотоксикантов	139
7.5. Клиника токсического отека легких	140
7.6. Частная токсикология пульмотоксикантов	142
7.6.1. Фосгены	142
7.6.2. Хлор	143
7.6.3. Оксиды азота. Пары азотной кислоты	145
7.7. Основные направления терапии токсического отека легких	146
7.8. Медико-тактическая характеристика очага поражения пульмотоксикантами	147
Глава 8. ОБЩЕЯДОВИТОЕ ДЕЙСТВИЕ	148
8.1. Общеядовитое действие: определение. Классификация веществ общеядовитого действия	148
8.2. Особенности патогенеза острого поражения веществами общеядовитого действия	150
8.3. Токсикология оксида углерода	151
8.3.1. Возможные причины острых отравлений	151
8.3.2. Физико-химические свойства	152
8.3.3. Токсикокинетика	152
8.3.4. Механизмы токсического действия	153
8.3.5. Клиника отравления угарным газом	155
8.3.6. Антидотная терапия	157
8.3.7. Качественные методы определения карбоксигемоглобина в крови	158
8.3.8. Технические средства защиты	159
8.4. Ингибиторы цепи дыхательных ферментов	159
8.5. Синильная кислота и ее соединения	160
8.5.1. Физико-химические свойства	161
8.5.2. Токсикокинетика. Токсичность	162
8.5.3. Механизм токсического действия	162
8.5.4. Клиника острого отравления	163
8.5.5. Антидотная терапия	164

8.6. Метгемоглобинообразователи: токсикологическая характеристика	167
8.6.1. Анилин	170
8.6.2. Нитриты	171
8.7. Гемолитические яды: токсикологическая характеристика	174
8.7.1. Мышьяковистый водород (арсин). Сурьмянистый водород (стибин)	175
8.7.2. Уксусная кислота	177
8.8. Ингибиторы ферментов цикла трикарбоновых кислот. Фторацетат	178
8.9. Вещества, разобщающие окисление и фосфорилирование	179
Глава 9. ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ	182
9.1. Цитотоксичность: определение	182
9.2. Возможные причины массовых поражений цитотоксикантами	182
9.3. Классификация цитотоксикантов. Общие механизмы цитотоксичности	183
9.4. Иприты: токсикологическая характеристика	187
9.4.1. Физико-химические свойства ипритов	188
9.4.2. Токсикокинетика	189
9.4.3. Механизм токсического действия	190
9.4.4. Патогенез поражения ипритом	192
9.4.5. Клиника острого поражения (интоксикации)	193
9.4.5.1. Местное поражение	193
9.4.5.2. Резорбтивное действие	196
9.4.6. Обоснование патогенетической терапии	197
9.4.7. Характеристика химического очага, создаваемого ипритами	198
9.5. Соединения мышьяка: токсикологическая характеристика ...	199
9.5.1. Возможные причины поражений	199
9.5.2. Классификация соединений мышьяка	200
9.5.3. Арсенид натрия	200
9.6. Люизит: токсикологическая характеристика	201
9.6.1. Причины возможных массовых поражений населения люизитом	201
9.6.2. Физико-химические свойства	202
9.6.3. Токсикокинетика	202
9.6.4. Механизм токсического действия	203
9.6.5. Клиника острого поражения люизитом	204
9.6.5.1. Местные поражения	204
9.6.5.2. Резорбтивное действие	207
9.6.6. Характеристика химического очага поражения люизитом	208
9.6.7. Медицинские средства защиты. Антидотная терапия	208

9.7. Ртуть: токсикологическая характеристика	210
9.8. Диоксины: токсикологическая характеристика	213
9.9. Общие закономерности токсикологии тяжелых металлов	216
9.9.1. Ртуть	219
9.9.2. Свинец	224
9.9.3. Кадмий	226
Глава 10. МЕДИЦИНСКАЯ ПРОТИВОХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА	229
10.1. Медицинская защита: определение, классификация мероприятий	229
10.2. Средства и методы химической разведки и контроля	232
10.2.1. Задачи химической разведки	232
10.2.2. Методы индикации	233
10.2.3. Средства проведения химической разведки	234
10.2.4. Экспертиза воды и продовольствия на зараженность токсичными веществами	236
10.3. Специальная обработка (дегазация)	238
10.3.1. Методы дегазации	238
10.3.2. Объем специальной обработки	239
10.4. Технические средства индивидуальной защиты	245
10.4.1. Классификация средств индивидуальной защиты	245
10.4.2. Средства защиты органов дыхания	245
10.4.3. Общая характеристика средств защиты кожи	249
10.4.4. Использование средств защиты органов дыхания для защиты больных	250
Заключение	252
Список литературы	255

ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине выделяют специальное научно-практическое направление, обозначаемое как «экстремальная медицина», т. е. медицина экстремальных условий, медицина чрезвычайных ситуаций и катастроф. *Экстремальная медицина — специальный раздел медицины, изучающий основы организации медицинского обеспечения населения при чрезвычайных ситуациях природного и техногенного характера мирного времени, а также возникающих в результате боевых действий.*

При чрезвычайных ситуациях (ЧС) на человека действуют различные повреждающие факторы, способные вызвать ранение, острое поражение или заболевание. К таким *поражающим факторам* относятся экстремальные воздействия: физические (механические травмирующие воздействия, высокие температуры, а в ряде случаев — радиационные), химические (вещества различной степени опасности и токсичности), биологические (возбудители инфекционных заболеваний). Одним из поражающих факторов при техногенных авариях, природных катастрофах, не говоря уже о боевых действиях, выступает психотравмирующее действие самой чрезвычайной ситуации: переживание человеком угрозы потери жизни, страдания и смерть других людей. В результате многофакторного экстремального воздействия формируется система «человек—экстремальная среда обитания». Эта система, собственно, и выступает *предметом* познания в научной и учебной дисциплине «Экстремальная медицина (медицина катастроф)».

Основной задачей экстремальной медицины как научной дисциплины является обоснование организации медицинской помощи населению при возникновении *массовых* поражений (ранений, травм, острых отравлений, лучевых поражений и пр.) в результате воздействия факторов чрезвычайных ситуаций.

Среди многообразия поражающих воздействий на человека при чрезвычайных ситуациях нередко доминирующим фактором вы-

ступают токсичные химические вещества. Это продукты горения, образующиеся при пожарах, которые сопровождают большинство ЧС; выбросы в окружающую среду высокотоксичных веществ при случайных авариях на химических производствах или при целенаправленном разрушении объектов экономики. Следует признать, что сохраняется достаточно высокая вероятность применения химического оружия при ведении боевых действий или использовании отравляющих веществ с целью так называемого химического терроризма.

Понятно, что эффективная организация мероприятий по защите населения от химических поражений, а также оказание помощи пострадавшим невозможны без глубоких знаний сущности «химической травмы». Науку, обеспечивающую получение данных знаний и их трансформацию в практические действия и технологии по предупреждению, а в случае необходимости лечению химической травмы, назвали токсикологией. Она столь же древняя, как и вся медицина. Развернутое определение токсикологии как науки представлено в следующей главе. Здесь же будет достаточным указать, что в качестве «экстремальной токсикологии» мы рассматриваем тот ее раздел, где обобщены сведения о свойствах обширной группы химических веществ, которые могут стать причиной массовых поражений людей в условиях чрезвычайных ситуаций. Такое обособление «экстремальной токсикологии», конечно же, весьма условно, однако оно оправдано с позиции систематизации материала для его более успешного освоения.

Итак, *экстремальная токсикология — это токсикология химических веществ, представляющих опасность формирования массовых поражений людей в условиях чрезвычайных ситуаций мирного времени или при ведении боевых действий.*

ГЛАВА I

ВВЕДЕНИЕ В ОБЩУЮ ТОКСИКОЛОГИЮ

1.1. Токсикология как наука

Самым простым определением токсикологии является то, которое непосредственно вытекает из латинского названия науки (toxicon — яд, logos — наука): токсикология — наука о ядах и отравлениях (интоксикациях).

Определить токсикологию как науку о яде, вероятно, можно. Но для этого следует выполнить необходимое условие: дать четкое определение самого понятия «яд». Что же такое яд? Основываясь на логике здравого смысла, ядом можно обозначить такое вещество, которое, в очень малом количестве поступив в организм, вызывает острое отравление или даже смерть. Именно так в общих чертах определяли яд практически все основоположники научной токсикологии: Жозе Орфила (1814 г.), Е.П. Пеликан (1878 г.), Д.П. Косоротов (1907 г.), Н.В. Лазарев (1938 г.).

Итак, яд — это некое вещество, которое в *малом количестве* способно вызвать в организме тяжелые нарушения со стороны жизненно важных органов и систем, т. е. отравление, весьма вероятным исходом которого будет смерть. Однако при таком подходе к определению понятия «яд» возникает следующая трудность: какое количество вещества можно признать как *«малое количество»*. Что можно принять за такое количество вещества, которое было бы, с одной стороны, достаточным для развития отравления, а с другой — было бы «малым». Так, достаточно известный из художественной литературы яд — цианистый калий — способен вызвать острое смертельное отравление в дозе около 70 мг. Другой яд — ботулотоксин (экзотоксин Cl. botulini) — в дозе примерно в 200–300 раз меньше — около 0,05 мг. Можно привести еще пример: иприт — боевое отравляющее вещество, т. е. яд, специально предназначавшийся

и неоднократно применявшийся для массового уничтожения людей в XX в. Иприт — признанный «король» среди военных ядов, свой «титул» он получил еще на фронтах Первой мировой войны (1914—1918). Абсолютно смертельная доза иприта при поступлении через кожу составляет 5,0 г.

Таким образом, практически невозможно определить категорию «малое количество» как основной признак яда даже путем сопоставления смертельных доз в ряду веществ, которые всегда ассоциируются с понятием «яд». В ряду несомненных «ядов» их «малое количество» различается в 10^9 (!) раз: 5,0 г для иприта и 0,000000005 г для ботулотоксина. «Ядов в научном смысле нет», — так емко сказал еще в XIX веке французский судебный медик Огюст Амбруаз Тардьё (1818—1879 гг.).

Опыт показывает, что практически любое химическое вещество в зависимости от своего количества может оказывать вредное действие на организм. На рубеже Средних веков и Нового времени впервые на это обстоятельство указал известный алхимик, философ-оккультист, врач-ятрохимик Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм (1493—1541 гг.), который вошел в историю медицины как Парацельс, т. е. «подобный Цельсу». Гогенгейм сравнивал себя с Авлом Корнелием Цельсом (25 до н.э.—50 н.э.) — известным римским врачом-энциклопедистом, основоположником современной медицинской терминологии, за чистоту и изящество языка названным современниками «Цицероном медицины». Гогенгейм-Парацельс творил в эпоху воинствующего догматизма, господствовавшего в средневековой медицине вплоть до XVI в. В этот период труды врачей Античности, работы Авиценны рассматривались как абсолют истины и отход от классических трактатов был недопустимой ересью. Труды Парацельса во многом определили свою эпоху. Так, придерживаясь позиции ятрохимии (все болезни — суть результат нарушения соотношения химических веществ в организме), он предложил соединения мышьяка для лечения некоторых заболеваний. Это противоречило существовавшим в то время канонам, поскольку соли мышьяка в эпоху Средних веков использовались исключительно для криминальных отравлений. В результате Парацельс был обвинен в умышленном отравлении своих пациентов. Выступая на суде в свою защиту, Парацельс сформулировал философскую максиму, которая не утратила актуальности при современном уровне развития медицины: *«Все есть яд. Ничто не лишено ядовитости. И только доза отличает яд от лекарства».*

Таким образом, при тех или иных условиях *любое вещество* может стать ядом. Причина этого *объективного* явления кроется в определенном свойстве, которое присуще любому химическому веществу, — в свойстве токсичности. *Токсичность* — это свойство химических веществ оказывать «вредное действие» на живой организм. «Вредное» (токсичное) действие описывалось учеными по-разному: «повреждение организма», «серьезный вред организму», «уничтожение здоровья», «нарушения в органах и системах» и пр. С позиций современной биологии и медицины токсичность следует рассматривать как способность нарушать регуляцию гомеостаза в организме.

Срыв гомеостатического регулирования, — основа патогенеза многих болезненных процессов. В чем же специфичность нарушений гомеостаза при отравлении? В данном случае срыв гомеостаза возникает «немеханическим путем» (Лазарев Н.В., 1938). Пояснить этот тезис можно следующим упрощенным примером. Железо может вызывать срыв гомеостаза, воздействуя на организм в форме тяжелого массивного предмета, обладающего определенной кинетической энергией, передающего эту энергию, например, головному мозгу в момент удара. В результате травмы происходит срыв гомеостаза в результате травмы, т. е. механическим путем. Но железо может исподволь поступать в организм с продуктами питания или с водой в количестве, достаточном, чтобы вызвать патологическое состояние, описываемое как гемохроматоз. Это состояние также будет состоянием нарушенного гомеостаза, но нарушенного не механическим путем, а в результате токсичного действия железа.

Таким образом, *токсичность — это присущее химическим веществам свойство вызывать в определенной дозе нарушение гомеостаза немеханическим путем*. Практически у всех химических веществ есть свойство токсичности. Свойство токсичности можно признать по Иммануилу Канту (1724–1804 гг.) имманентным, т. е. внутренне присущим всем химическим веществам. Именно токсичность является предметом рассмотрения токсикологии как науки.

Вещества существенно различаются по токсичности: чем меньшее количество оказывает на организм повреждающее действие, тем более вещество токсичное, более ядовитое.

Итак, большинство ученых-токсикологов пришли к выводу, что понятия яда в научном смысле нет. Тем не менее нельзя отрицать очевидное — есть вещества, вызывающие отравления. Для определения яда нужно сделать следующее допущение: ядом можно признать такое вещество, которое *уже вызвало* отравление. Гораздо

чаще в специальной литературе употребляется термин «токсикант», которым, как правило, определяют вещества, способные оказывать токсическое действие. В токсикологии также используется понятие «ксенобиотик» — вещество, являющееся чужеродным для организма и не участвующее в пластическом или энергетическом обмене организма.

Действие веществ, приводящее к нарушениям в функционировании биологических систем, называется токсическим. Токсическое действие может быть зарегистрировано и изучено на любом уровне организации живой материи: клеточном, тканевом, органном, организменном, популяционном, биоценологическом. *Реакция биосистемы на токсическое действие химического вещества, проявляющаяся повреждением биосистемы (нарушением функции) или гибелью, называется токсическим процессом.*

Наиболее часто единственной формой токсического процесса рассматривают острое отравление (интоксикацию). Поэтому и токсикологию определяют как науку, изучающую закономерности развития и течения отравления. Однако в настоящее время все очевиднее становится, что токсическое действие веществ на биосистемы вообще и организм человека в частности более многообразны. Даже на уровне организма это не только острые, но и подострые, хронические интоксикации, это и химический канцерогенез, явление эмбриотоксичности, тератогенез, снижение иммунитета, аллергизация организма и т. д.

Таким образом, токсикологию следует определить как науку о (1) *токсичности химических веществ* и о (2) *токсических процессах, развивающиеся в биосистемах в результате токсического действия химических веществ*. Исходя из данного определения токсикологии ее предметом как науки является токсическое действие химических веществ на биосистемы. Совершенно очевидно, что объектом изучения медицины является человек. Соответственно объектом для изучения «медицинской» токсикологии являются механизмы действия токсичных химических веществ на организм человека, на популяцию.

1.2. Цель и задачи токсикологии

В самом общем смысле целью токсикологии как раздела медицины является сохранение жизни и здоровья в случае воздействия токсичных химических веществ. Говоря о жизни и здоровье, следует понимать не только отдельного человека, но и группы людей

(например, персонал предприятий), и население в целом. Опасные воздействия химических веществ могут иметь место в первую очередь при чрезвычайных ситуациях: при авариях и катастрофах, при террористических актах, в результате ведения боевых действий. Однако и в повседневных условиях человек может подвергнуться опасному воздействию химических веществ.

Таким образом, целью токсикологии является совершенствование системы мероприятий, обеспечивающих сохранение жизни, здоровья и профессиональной работоспособности отдельного человека, групп населения как в условиях повседневного контакта с химическими веществами, так и при чрезвычайных ситуациях.

Эта цель достигается путем решения фундаментальных и прикладных задач:

1. Установление количественных характеристик токсичности. Раздел токсикологии, который изучает количественные параметры токсичности веществ, называется «токсикометрия». Результаты токсикометрических исследований в медицинской практике используют для разработки системы нормативных и правовых актов, обеспечивающих химическую безопасность населения.

2. Изучение путей поступления токсикантов в организм, закономерностей распределения, метаболизма и выведения токсичных веществ — изучение «траектории» движения токсиканта в организме. Решение данной задачи осуществляется в рамках раздела токсикологии токсикокинетики.

3. Изучение механизмов, лежащих в основе токсического действия, закономерностей формирования патологических состояний. Данная задача решается в рамках раздела токсикологии токсикодинамика. Данные о токсикодинамике различных химических веществ лежат в основе разработки средств профилактики и терапии интоксикаций, совершенствования диагностики интоксикаций и оценки функционального состояния лиц, подвергшихся воздействию токсикантов.

Медицинская токсикология представлена несколькими основными направлениями.

Профилактическая токсикология — изучает токсичность химических веществ, обеспечивая сохранение жизни, здоровья, профессиональной работоспособности населения в условиях повседневных, как правило профессиональных и (или) бытовых, химических воздействий. Профилактическая токсикология как раздел профилактической медицины осуществляет контроль за соблюдением норм химической безопасности.

Клиническая токсикология — область практической (клинической) медицины, которая разрабатывает мероприятия по оказанию помощи при острых отравлениях.

Экспериментальная токсикология — раздел токсикологии, который методами моделирования в эксперименте обосновывает решения практических задач, стоящих перед профилактической и клинической токсикологией: разрабатывает новые средства диагностики, профилактики и лечения различных форм токсического процесса.

1.3. Структура токсикологии

По мнению древних, Земля покоилась на трех китах. Подобно этому токсикология как наука также имеет своих «китов». Этими «китами» токсикологии являются три относительно самостоятельных раздела: **токсикометрия, токсикокинетика и токсикодинамика**. Самостоятельность и обособленность этих разделов определяется теми задачами, которые в рамках этих разделов решаются, т. е. каждый раздел решает свою задачу, отвечая на самостоятельный вопрос. Токсикометрия отвечает на вопрос «**СКОЛЬКО?**» — какое количество химического вещества способно оказать токсическое действие на организм. Токсикокинетика отвечает на вопрос «**КАК?**» — как вещество попадает в организм, что с веществом в организме происходит и как быстро вещество покидает организм. У токсикодинамики самая сложная задача: ответить на извечный философский вопрос «**ПОЧЕМУ?**». Почему 50 нг ботулотоксина, попадая в организм массой 80–90 г, вызывают его неминуемую гибель.

Единство разделов составляет методологическую основу токсикологии как самостоятельной медицинской науки.

1.3.1. Токсикометрия

Токсикометрия — раздел токсикологии, обеспечивающий количественную оценку токсичности и опасности химических веществ.

Все химические вещества обладают универсальным свойством — токсичностью, т. е. способностью причинять организму вред. Однако эта способность у разных веществ выражена по-разному. Количественно выразить степень «вредности» вещества, т. е. количественно измерить токсичность, можно, определив токсическую дозу вещества (токсодозу). Токсодоза — количественная мера токсичности. Для токсикологии как для науки обладание собственным аппаратом измерения является принципиальным, поскольку,

как отмечал великий русский химик Дмитрий Иванович Менделеев (1834—1907), «наука начинается там, где начинаются измерения».

Токсодоза — это такое количество химического вещества, которое при действии на организм вызывает с определенной вероятностью токсический эффект.

Такое определение токсодозы показывает, что это многофакторное понятие, которое включает несколько *взаимосвязанных* параметров: 1) доза вещества, 2) токсический эффект как проявление некоего вредного действия вещества; 3) вероятность возникновения данного эффекта. Например, этанол в дозе 400 мл (при пересчете на 96%) при одномоментном поступлении в организм способен вызывать смерть у 85—95 человек из 100. Такую дозу этанола в токсикологии обозначают как абсолютно смертельную дозу: LD₉₀.

Доза вещества — это то абсолютное количество вещества, которое поступило в организм. Для веществ, поступающих через желудочно-кишечный тракт, дозу можно достаточно просто определить (или рассчитать) и выразить в абсолютных единицах массы (г, мг, мкг, нг и др.). Гораздо сложнее рассчитать дозу для газообразных веществ или аэрозолей, поступающих ингаляционно (с вдыхаемым воздухом). Расчет дозы вещества при ингаляционном поступлении осуществляется в соответствии с формулой, предложенной немецким химиком Фрицем Габером (1868—1934):

$$W = CT,$$

где W — токсодоза вещества, поступающего ингаляционно; C — концентрация вещества во вдыхаемом воздухе; T — экспозиция, т. е. длительность, ингаляционного воздействия.

Предложенный Габером подход строится на эмпирически доказанном положении, что большие концентрации вещества при малой экспозиции (времени ингаляции) и относительно малые концентрации при длительной экспозиции вызывают одинаковый токсический эффект.

Токсический эффект рассматривается в токсикометрии как любое оцениваемое проявление токсического действия. Такими эффектами могут быть и раздражение кожных покровов, и кардиотоксичность, и судорожный синдром, и угнетение сознания, и токсический гепатит, и отек легких и пр. Собственно эффект зависит от вида токсического действия вещества и от тех задач, которые стоят перед исследователем. При таком подходе не все эффекты можно оценивать безальтернативно: «есть эффект/нет эффекта». К безальтернативным эффектам относится гибель организма в ре-

зультате токсического действия вещества. Поэтому дозы, вызывающие гибель — летальные дозы, — используются наиболее часто как интегральный параметр токсичности вещества.

Вероятность развития эффекта. Всем живым организмам свойственна вариабельность внутривидовой чувствительности к химическим веществам. При действии токсиканта на популяцию в одинаковой дозе (если она не сверхсмертельная заведомо) не у всех людей разовьется одинаковый эффект.

В основе методов количественного определения токсичности лежит нахождение зависимости «доза—эффект» (рис. 1). Наиболее распространенный способ определения зависимости «доза—эффект» является экспериментальный метод подгрупп. Животным, входящим в подгруппу, токсикант вводят в одинаковой дозе, а в каждой последующей подгруппе доза увеличивается. С увеличением дозы будет увеличиваться часть животных в каждой из подгрупп, у которых развился оцениваемый эффект. Получаемую при этом зависимость можно представить в виде кривой, где количество животных с положительной реакцией на токсикант прямо пропорционально зависит от дозы (является функцией дозы).

В большинстве случаев график представляет собой S-образную кривую логарифма нормального распределения, симметричную относительно средней точки (см. рис. 1). Анализ такой кривой показывает, что небольшая часть популяции (левая часть кривой «доза—эффект») реагирует на малые дозы токсиканта. Это группа гиперчувствительных особей. Другая часть популяции (правая часть кривой) реагирует лишь на очень большие дозы токсиканта. Это — резистентные особи. Центральная точка кривой (формирование эффекта у 50% животных в группе) соответствует так называемой среднееффективной (медианной) дозе ED_{50} . Дозы, которые вызывают эффект лишь у гиперчувствительных особей, обозначают как минимально эффективные дозы ED_{16} . Дозы вещества, которые вызывают эффект абсолютно у всех животных в подгруппе (во всей популяции), обозначаются как абсолютно эффективные дозы ED_{90} . Если оцениваемый эффект — гибель животных, то такие токсодозы обозначаются как летальные (среднесмертельные, абсолютно смертельные).

Таким образом, свойство токсичности любого вещества можно измерить через ту дозу, которая вызывает токсический эффект. Чем меньше токсодоза, тем более токсично вещество.

Однако токсичность — это не единственное условие, необходимое для реализации токсического действия вещества. Даже

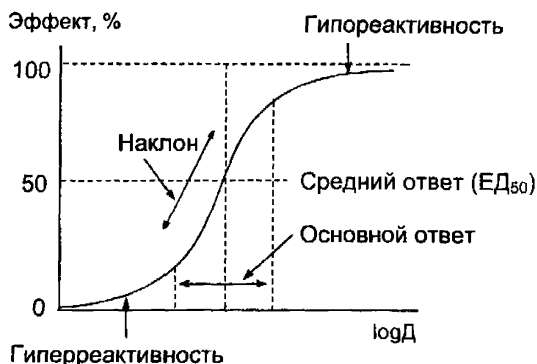


Рис. 1. Типичная кривая «доза—эффект». Кривая симметрична относительно средней точки (эффект наблюдается у 50% животных в группе). Основные значения эффекта токсиканта сосредоточены вокруг среднего значения (по Куценко С.А., 2004)

относительно токсичное вещество должно обладать такими физико-химическими свойствами, которые делали бы данное вещество биодоступным. Так, при прочих равных условиях наибольшей вероятностью вызывать поражение (отравление) обладают газообразные вещества, способные поступать ингаляционно. И наоборот, потребуются специальные «меры», чтобы кристаллическое вещество даже с очень высокой токсичностью попало в организм и вызвало отравление. Приведенный пример показывает, что вещества могут быть соизмеримы по токсичности, но вероятность поражения (отравления) ими различна. Для оценки вероятности поступления веществ в организм в токсикологии используется критерий опасности.

Опасность может быть определена как вероятность поражающего действия токсичного вещества на незащищенное население. Опасность определяется биодоступностью вещества, которая, в свою очередь, зависит от физико-химических свойств вещества. Наиболее опасными являются вещества, способные поступать ингаляционно или через неповрежденную кожу.

1.3.2. Токсикокинетика

Токсикокинетика — раздел токсикологии, изучающий «траекторию» прохождения ксенобиотика через организм.

Основными этапами кинетики ксенобиотика являются: 1) аппликация — «нанесение» вещества на барьерные ткани организма

(кожу, слизистые, альвеолы); 2) резорбция — поступление вещества в кровь или лимфу; 3) распределение ксенобиотика во внутренних средах организма; 4) метаболизм — биотрансформация ксенобиотика и 5) элиминация — процесс удаления ксенобиотика и его метаболитов.

Основные пути поступления токсичных химических веществ в организм можно свести к следующим вариантам:

1) через желудочно-кишечный тракт:

- алиментарно — через слизистую желудка или кишечника с зараженной водой и пищей;
- сублингвально;
- ректально;

2) ингаляционно:

- через аэрогематический барьер;
- интраназально;

3) через кожу:

- перкутанно — через неповрежденную кожу;
- через раневую или ожоговую поверхность;

4) парентерально:

- подкожно, внутрикожно;
- внутримышечно;
- внутривенно.

Перечисленные пути поступления различаются по крайней мере следующими аспектами: «защитными» свойствами барьера, на который апплицировано вещество, площадью «всасывающей поверхности» (табл. 1) и прохождением ксенобиотика после резорбции через печень.

Таблица 1

Площадь «всасывающих поверхностей» в организме человека

«Барьер»	Средняя площадь, м ²
Кожа	1,3–1,8
Полость рта	0,02
Желудок	0,18–0,23
Тонкий кишечник	100,0–115,0
Толстый кишечник	0,8–1,3
Легкие	55,0–82,0

Так, легкие (суммарная площадь альвеол) и желудочно-кишечный тракт имеют сопоставимые значения площадей всасывающих поверхностей. Однако токсикокинетика веществ, поступающих

ингаляционно и алиментарно, принципиально различается. При ингаляционном поступлении токсикант, минуя печень, поступает в большой круг кровообращения и в том числе в сосуды головного мозга. При алиментарном поступлении вещество должно преодолеть защитный барьер слизистой пищеварительного тракта, а после всасывания в кровь по системе портальной вены ксенобиотик первично поступает в печень, где, как правило, его активность снижается. Поэтому при прочих равных условиях большим поражающим действием обладают вещества, способные поступать в организм ингаляционно.

Возможные пути поступления вещества в организм определяются в основном следующими физико-химическими свойствами вещества:

1. Агрегатное состояние как интегральная характеристика физических свойств вещества. Любое вещество может находиться в твердом, жидком и газообразном состоянии в зависимости от условий окружающей среды (температуры, давления). Агрегатное состояние — это то состояние, в котором вещество находится при нормальных условиях (20 °С, 760 мм рт. ст.). Способность ксенобиотика к аппликации и резорбции во многом определяется агрегатным состоянием. Так, газы, пары, мелкодисперсные аэрозоли поступают в организм через легкие, жидкости — через желудочно-кишечный тракт и при определенных условиях — через кожу.

2. Растворимость вещества в воде и липидах — коэффициент распределения в системе «масло/вода», или так называемый коэффициент Овертона—Мейера. Этот показатель влияет на способность соединений преимущественно накапливаться в соответствующей фазе защитных барьеров: жирорастворимые накапливаются в липидах мембран, а водорастворимые — в водной фазе — в межклеточной и внутриклеточной жидкостях. Жирорастворимые (липофильные) ксенобиотики могут проникать через защитные барьерные ткани: кожу и слизистые. Водорастворимые вещества такой способностью практически не обладают.

3. Размер молекулы вещества обратно пропорционален скорости поступления вещества через барьеры. Так, молекула оксида углерода (угарного газа) практически мгновенно проникает в организм через легкие и вызывает отравление, а молекуле ботулотоксина с массой более 150 тыс. Д для этого требуются часы.

4. Наличие заряда в молекуле ксенобиотика снижает прохождение веществ через барьеры: заряженные молекулы (ионы) плохо проникают через ионные каналы, не проникают через липидные мембраны, не растворяются в липидной фазе клеток и тканей.

Метаболизм, или биотрансформация ксенобиотика — ферментативный процесс превращения вещества, поступившего в организм, в форму, удобную для элиминации (экскреции).

Согласно современной концепции, условно выделяют 2 фазы *метаболических превращений* ксенобиотика:

I фаза — ферментативные процессы окислительной, восстановительной либо гидролитической трансформации молекулы;

II фаза — ферментативное соединение (конъюгация) продуктов биотрансформации (метаболитов) с естественными (эндогенными) «комплексобразователями»: глюкуроновой кислотой, желчными пигментами, глутатионом, сульфатами и пр. для обеспечения экскреции метаболитов.

В организме для абсолютного большинства чужеродных веществ существует единый универсальный путь биотрансформации. Основными ферментами, активирующими процессы биотрансформации первой фазы, выступают цитохром Р-450-зависимые оксидазы смешанной функции (Р-450) и флавинодержающие монооксигеназы смешанной функции (ФМО). Эти ферменты локализованы в гладком эндоплазматическом ретикулуле клетки. Для изучения активности некоторых клеточных ферментов используется метод гомогенизирования ткани с последующим центрифугированием гомогената. При таком способе из эндоплазматического ретикулула образуются так называемые микросомы: фрагменты мембран ретикулула и соответствующие ферменты. На этом основании оксидазы смешанных функций и получили также название «микросомальные ферменты».

Нередко в результате метаболизма вещества на первом этапе образуются промежуточные продукты (метаболиты), обладающие более высокой биологической активностью, чем исходный ксенобиотик. Такой процесс токсификации или биоактивации в результате метаболизма получил название «*летального синтеза*». Примерами «летального синтеза» могут служить отравления некоторыми «суррогатами алкоголя»: метанолом, этиленгликолем. Умеренно токсичные вещества, окисляясь алкогольдегидрогеназой печени, превращаются в высокотоксичные метаболиты (формальдегид, шавелевую кислоту), что и обуславливает неблагоприятный исход острого отравления.

Для летучих соединений основным путем *экскреции* является удаление с выдыхаемым воздухом (через легкие). Метаболиты ксенобиотиков, а нередко и сами вещества в неизменном виде выделяются через почки, печень, в меньшей степени — через слизистую желудочно-кишечного тракта, кожу и ее придатки (потовые и сальные железы).

Для целого ряда веществ характерен процесс «гепатоинтестинального цикла»: вещество (или его метаболиты) выделяются с желчью в просвет тонкой кишки, где происходит повторная резорбция. В этом причина нередких рецидивов резкого ухудшения состояния больных с острыми отравлениями после короткого периода благополучия.

Количественная характеристика токсикокинетики. В подавляющем большинстве случаев элиминации вещества может быть описана экспоненциальной зависимостью «концентрация—время» (рис. 2). При преобразовании этой зависимости в полулогарифмическую шкалу « $\ln$ концентрации — время» концентрация вещества в плазме снижается пропорционально времени (по нисходящей прямой), что описывается как кинетическое уравнение 1-го порядка.

Периодом полуэлиминации ($t_{1/2}$) называется время, в течение которого элиминирует половина поступившего в организм количества токсиканта. Период полуэлиминации зависит от скорости метаболизма и экскреции ксенобиотика. Зная период полуэлиминации, просто оценить время пребывания вещества в организме: при парентеральном (внутривенном) поступлении вещества это время приблизительно составляет $5t_{1/2}$. Через этот промежуток времени в организме остается не более 3% от введенного количества токсиканта.

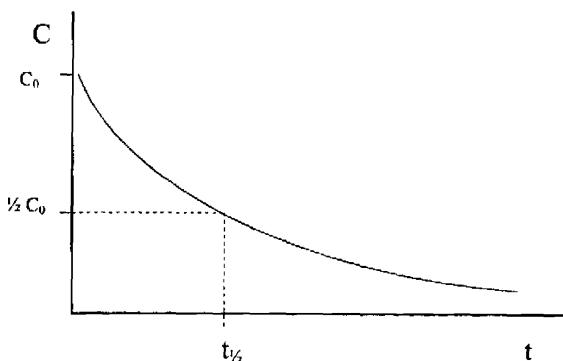


Рис. 2. Зависимость концентрации (C) вещества в плазме крови от времени (t), прошедшего с момента внутривенного введения (схема):

C_0 — начальная концентрация вещества при его внутривенном введении

1.3.3. Токсикодинамика

Токсикодинамика — раздел токсикологии, изучающий механизмы токсического действия ксенобиотика и формы проявления токсического процесса.

Механизм токсического действия. В современной токсикологии доминирует концепция избирательного действия (избирательной токсичности), которая базируется на теории специфических рецепторов, предложенной лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине (1908 г.) Паулем Эрлихом (1854—1915). Согласно рецепторной теории, токсикант действует не на весь организм (биомассу), а сообразно своей тропности поступает лишь в определенные органы и ткани и соединяется с рецепторами, на которые он оказывает действие. Такими рецепторами могут выступать ферменты, нуклеиновые кислоты, белки мембраны, синаптические структуры и пр. Почему так происходит — на сегодняшний день остается более или менее вероятностной гипотезой, но факт избирательного действия — неоспорим. Учитывая, что в современной медицине термин «рецептор» употребляется излишне часто, его заменили на понятие «структура-мишень» (рис. 3).

Таким образом, токсикант, поступая в организм, избирательно действует на специфические «структуры-мишени» (биомолекулы), что запускает каскад реакций, формирующих механизм токсического действия. Это первый постулат токсикодинамики. Второй постулат гласит, что с увеличением дозы токсикант оккупирует все большее количество рецепторов. В конечном итоге токсикант при

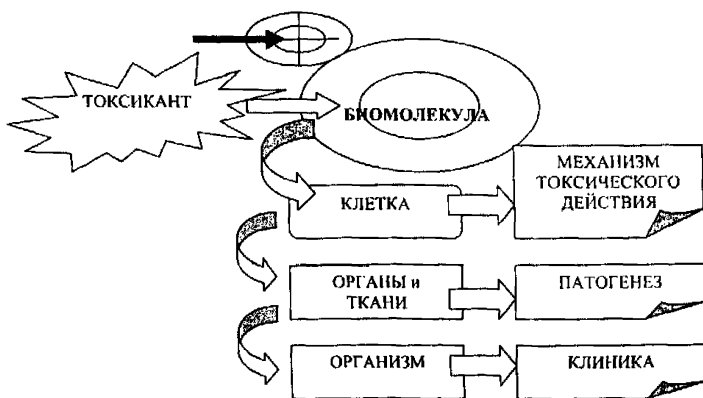


Рис. 3. Общие механизмы токсического действия (схема)

поступлении в организм в большой дозе связывается даже с такими рецепторами (биомолекулами), которые для этого токсиканта не являются специфичными.

Механизм токсического действия — это прежде всего действие токсиканта на макромолекулы и клеточные структуры. В самом общем виде все варианты действия токсикантов на структуры-мишени могут быть систематизированы следующим образом:

1. Ингибирование (инактивация) ферментов пластического обмена:
 - токсикант является структурным аналогом субстрата, что приводит к ингибированию активного центра фермента;
 - токсикант воздействует на простетическую часть фермента.
2. Активация ферментов пластического обмена.
3. Повреждающее действие на нуклеиновые кислоты:
 - с образованием аддуктов нуклеиновых кислот;
 - без образования аддуктов нуклеиновых кислот.
4. Прямое повреждающее действие на мембрану клетки (органеллы клетки).
5. Инактивация ферментов дыхательной цепи.
6. Действие на рецепторный аппарат синаптической передачи:
 - литическое действие;
 - миметическое действие.
6. Активация свободно-радикальных механизмов (что приводит к опосредованному повреждению биомолекул):
 - инактивация системы антирадикальной защиты;
 - активация процессов пероксидации.

Токсическое действие на уровне целостного организма может быть описано следующими вариантами:

1. *Нейротоксическое действие* — избирательное повреждение механизмов генерации, передачи и проведения нервных импульсов.
2. *Общедовитое действие* — избирательное нарушение механизмов энергетического обмена.
3. *Пулмонотоксическое действие* — структурно-функциональные нарушения в системе внешнего дыхания, в том числе повреждение аэрогематического барьера легких.
4. *Цитотоксическое действие* — прямое или опосредованное повреждение клеточных структур, что проявляется структурно-функциональными повреждениями в соответствующих органах и тканях — органотоксичным действием: нефротоксическим, гепатотоксическим, миелотоксическим и др.
5. *Кардиотоксическое действие* — нарушение функций миокарда (возбудимости, проводимости, сократимости).

6. *Сосудистое (вазотоксическое) действие* — нарушение механизмов поддержания сосудистого тонуса, приводящее к острой сосудистой недостаточности.

7. *Раздражающее действие* — действие на рефлексогенные зоны в покровных тканях, приводящее к запуску чрезмерных (запредельных) защитно-приспособительных и патологических реакций.

8. *Прижигающее действие* — деструктивно-воспалительное действие на покровные ткани (кожу, слизистые, конъюнктиву глаз).

Как следует из представленного перечисления вариантов токсического действия, принципиально все ксенобиотики могут быть разделены на вещества, которые оказывают токсическое действие непосредственно на месте аппликации (раздражающее, прижигающее), и на вещества, оказывающие свое действие при распределении во внутренних средах организма. Исходя из такого подхода различают следующие *виды токсического действия*:

1) местное действие — действие, реализующееся на месте контакта;

2) резорбтивное действие — токсическое действие на структуры-мишени, реализуемое при распределении токсиканта во внутренних средах организма;

3) рефлекторное действие — действие на рефлексогенные зоны, в результате которого запускаются защитно-приспособительные или патологические рефлексы.

1.4. Учение о токсическом процессе

Под токсическим процессом понимается процесс формирования комплекса реакций биосистемы на действие токсиканта, которые приводят к повреждению системы, т. е. нарушению ее функций и жизнеспособности, а при определенной дозе — к гибели биосистемы (Куценко С.А., 2004).

Закономерности формирования токсического процесса определяются особенностями действия и дозой вещества (рис. 4). Механизм токсического действия вещества определяет основные проявления токсического процесса, т. е. «качество» токсического процесса на конкретном уровне организации биосистемы (клетка, орган, система, организм, популяция). Выраженность токсического процесса определяется количеством вещества, т. е. действующей токсической дозой.

Проявления токсического процесса прежде всего определяются уровнем организации биологической системы.

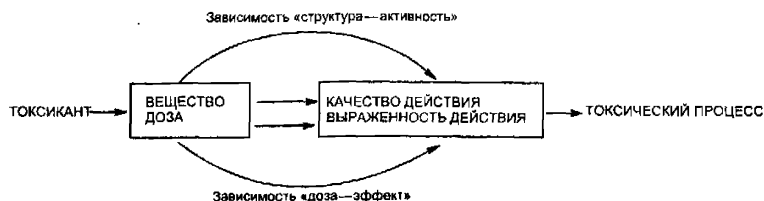


Рис. 4. Основные характеристики (параметры) токсического действия вещества (по Куценко С.А., 2004)

Токсический процесс на клеточном уровне может проявляться следующими формами:

- обратимыми структурно-функциональными изменениями клетки (изменение формы, средства к красителям, количества оргanelл и т. д.);
- преждевременной гибелью клетки (некроз, апоптоз);
- мутациями (генотоксичность).

Токсический процесс со стороны органа или системы проявляется:

- функциональными реакциями (например, миоз, тахипноэ, тахикардия, падение артериального давления, нейтрофильный лейкоцитоз и т. д.);
- структурным поражением органа (в таких случаях говорят об «органотоксичности»: нефротоксичности, гепатотоксичности, кардиотоксичности, нейротоксичности и пр.);
- неопластическими процессами.

Особый интерес для врача представляют формы токсического процесса, выявляемые на уровне целостного организма. Основная и наиболее изученная форма токсического процесса — это интоксикация, т. е. болезнь химической этиологии. Однако отравление — далеко не единственная форма токсического процесса. Проявления токсического процесса на уровне целостного организма многообразны и могут быть описаны следующими основными вариантами (по Куценко С.А., 2004):

1. Интоксикации (отравление) — болезни химической этиологии.
2. Транзиторные токсические реакции — обратимые, быстро проходящие, не угрожающие здоровью состояния, сопровождающиеся временным нарушением дееспособности (например, раздражение слизистых оболочек).
3. Аллобиотические состояния (аллобиоз) — изменение чувствительности организма к инфекционным, химическим, физиче-

ским воздействиям, к психогенным нагрузкам (иммуносупрессия, аллергизация, толерантность к веществу, астения и т. д.).

4. Специальные формы токсического процесса — беспороговые стохастические (случайные) процессы, имеющие в основе, как правило, повреждения генома клетки (например, канцерогнез, мутагенез, тератогнез).

Токсическое действие веществ, регистрируемое на популяционном и биогеоценопотическом уровне, может быть обозначено как экотоксическое. Экотоксическое действие, как правило, исследуют врачи-профилактики либо в порядке текущего планового надзора, либо в процессе заданных исследований. Экотоксичность на уровне популяции проявляется:

- ростом заболеваемости, смертности, числа врожденных дефектов развития;

- нарушением демографических характеристик популяции: уменьшением рождаемости, изменением соотношения возрастов, полов и т. д.;

- падением средней продолжительности жизни членов популяции.

Глубокое понимание множественности форм проявлений токсического процесса современным врачом совершенно необходимо для правильной организации мероприятия по санации выявленных очагов химической опасности.

ГЛАВА 2

ЭКСТРЕМАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ: ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

2.1. Структура современной «химической опасности»

Системообразующим признаком для выделения самостоятельного раздела «Экстремальная токсикология» из единой науки токсикологии выступает обособленный перечень токсичных химических веществ. Эти вещества представляют **опасность**, а опасность их заключается в том, что при возникновении ЧС или при ведении боевых действий эти вещества *способны одномоментно поразить большое количество людей — вызвать массовые поражения населения*. Примерами таких веществ могут быть боевые отравляющие вещества, вещества, представляющие опасность при разрушении химических производств, продукты горения, диверсионные агенты и т. д.

ОПАСНОСТЬ = ВЕРОЯТНОСТЬ МАССОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ
--

Экстремальная токсикология — это раздел токсикологии, предметом которого является токсичность химических веществ, способных вызвать массовые поражения населения при чрезвычайных ситуациях и при ведении боевых действий.

Высокоопасные химические вещества являются *объектом* изучения в экстремальной токсикологии. И наоборот, вещества, обладающие большой токсичностью, но вероятность поражения которыми больших групп людей мала, в рамках экстремальной токсикологии обычно не рассматриваются.

При современных возможностях химической промышленности потенциал развитых стран позволяет с момента открытия нового

высокотоксичного вещества за 6–8 мес наработать его в промышленном масштабе и поставить на вооружение как новый вид химического оружия. Исходя из этого *предметом* экстремальной токсикологии в первую очередь являются *общие механизмы токсичности* веществ, которые представляют опасность массовых поражений. Особенно важно знать токсикологическую характеристику наиболее актуальных высокотоксичных веществ, опасные воздействия которых наиболее вероятны в современных условиях.

Для того чтобы определить группы веществ, токсичность которых является предметом рассмотрения экстремальной токсикологии, следует рассмотреть условия, при которых возможны массовые химические поражения населения. *Возможные причины массовых химических поражений населения* могут быть описаны как следующие основные варианты:

1. Аварии и катастрофы мирного времени:

1.1. Аварии (техногенные или природные) на объектах химической промышленности:

- на предприятиях по производству химических веществ, на базах хранения;
- на транспорте (трубопроводном, железнодорожном, автомобильном), осуществляющем перемещение химических веществ;
- на объектах, в технологических циклах которых используются токсичные вещества в больших объемах (например, хлор — на станциях по обеззараживанию воды, аммиак — на промышленных хладокомбинатах) и др.

1.2. Крупные пожары.

2. Террористические (диверсионные) акты:

- 2.1. Целенаправленное разрушение объектов химической промышленности.
- 2.2. Использование высокотоксичных веществ с целью массового поражения населения или (и) заражения территории («химический терроризм»).

3. Ведение военных действий:

- 3.1. Разрушение (в том числе целенаправленное) объектов химической промышленности.
- 3.2. Применение химического оружия: отравляющие вещества, токсины, фитотоксиканты боевого назначения.

4. Силловые акции для восстановления законности и правопорядка: использование «полицейских газов».

Исходя из возможных причин острых массовых поражений при ЧС или при ведении боевых действий *предметом* экстремальной токсикологии являются следующие группы **токсичных химических веществ (ТХВ)**:

1. Вещества, представляющие опасность при разрушении промышленных объектов. Для обозначения этой группы веществ одинаково часто используются два понятия: «сильнодействующие и ядовитые вещества (СДЯВ)» или «аварийно-опасные химические вещества (АОХВ)». В рамках данного учебника при дальнейшем рассмотрении эти термины будут считаться синонимичными.

2. Токсичные вещества, представляющие опасность при пожарах:

- угарный газ (оксид углерода);
- продукты горения полимерных материалов;
- средства объемного пожаротушения (фреоны и др.).

3. Боевые токсичные химические вещества:

3.1. Отравляющие вещества и токсины — высокотоксичные вещества, специально предназначенные для поражения (уничтожения) живой силы противника и (или) заражения местности.

3.2. Фитотоксиканты боевого назначения — средства, используемые для уничтожения растительного покрова в военных целях (для демаскировки).

4. «Полицейские газы» — токсичные вещества, вызывающие обратимые функциональные нарушения, которые приводят к временной утрате дееспособности (например, тяжелое «раздражение» слизистых верхних дыхательных путей и конъюнктивы глаз, мощные болевые ощущения, невозможность поддержания позы и др.).

5. Диверсионные агенты. Следует признать, что с этой целью может использоваться любое вещество из всех перечисленных групп.

Современная цивилизация уже немыслима без активной эксплуатации техники. В работе силовых машин, автомобильной, тракторной техники, судовых механизмов, авиационных двигателей широко используются химические вещества: горюче-смазочные материалы, антифризы, гидравлические жидкости, аккумуляторные кислоты и щелочи и пр. Поскольку все эти вещества обладают достаточно высокой токсичностью, их объединяют в общую группу так называемых *ядовитых технических жидкостей*, т. е. веществ, представляющих опасность при эксплуатации современных технических средств. Нарушения техники безопасной эксплуатации могут послужить причиной острых отравлений. Возможные случаи

массовых отравлений, несомненно, являются чрезвычайной ситуацией. Следовательно, ядовитые технические жидкости также являются предметом рассмотрения экстремальной токсикологии.

С древних времен люди используют различные вещества, обладающие наркотическим потенциалом, т. е. вызывают состояние «измененного сознания». Вид используемого вещества зависит от социокультурных традиций. Так, в западноевропейской цивилизации с этой целью в подавляющем большинстве случаев применяется этанол в различных потребительских модификациях (пиво, вино, водка, коньяк, абсент и др.). С целью опьянения возможно ошибочное использование и других спиртосодержащих продуктов, так называемых суррогатов алкоголя, обладающих чрезвычайно высокой токсичностью. Алкоголь и его суррогаты также могут быть причиной острых отравлений, и, как показывает опыт, нередко — групповых.

К сожалению, чрезвычайные ситуации сопровождаются резким увеличением потребления и других психотропных средств (всплеском аддиктивного поведения): наркотических средств, психостимуляторов, некоторых психофармакологических препаратов и пр. Отчасти это происходит потому, что чрезвычайные ситуации, аварии и катастрофы мирного времени, а тем более боевые действия являются мощнейшим психотравмирующим фактором. Таким образом, токсикологическая характеристика средств с наркотическим потенциалом также является предметом рассмотрения экстремальной токсикологии. Проблемами, возникающими при длительном приеме психотропных веществ (зависимость, патологическое пристрастие и др.), занимается другая наука: наркология.

Итак, предметом экстремальной медицины являются опасные токсичные химические вещества, т. е. вещества, которые могут вызвать массовое поражение или отравление. Основу этой группы составляют аварийно-опасные вещества, боевые отравляющие вещества, ядовитые технические жидкости, продукты горения, некоторые вещества с наркотическим потенциалом.

Предупреждение или ослабление поражения населения ТХВ достигается единой системой противохимической защиты населения, персонала предприятия. В рамках этой единой системы выполняются мероприятия по *медицинской* противохимической защите. Медицинская противохимическая защита — это комплекс специальных организационных, санитарно-гигиенических, профилактических и лечебных мероприятий, проводимых с целью предупреждения или ослабления поражающего действия ТХВ на население. Основной задачей экстремальной токсикологии является обоснование меро-

приятий медицинской противохимической защиты на основе изучения токсичности веществ, представляющих опасность при ЧС и при ведении боевых действий.

2.2. Аварийно-опасные химические вещества: общая характеристика

К группе аварийно-опасных химических веществ (АОХВ) относят те токсичные химические вещества, которые представляют опасность при разрушении промышленных объектов. Другое название этой группы — сильнодействующие и ядовитые вещества (СДЯВ).

Говоря о клинической картине острого отравления (поражения) АОХВ, следует иметь в виду следующие особенности: 1) подавляющее большинство АОХВ имеют несколько структур-мишеней, что заставляет говорить не столько об избирательном действии, сколько о преимущественном; 2) с увеличением дозы увеличивается число мишеней и, следовательно, картина острого поражения теряет специфические черты, протекает полисиндромально; 3) поскольку гипоксия является «лидирующим механизмом» любого острого отравления, достаточно быстро развивается поражение центральной нервной системы — формируется острая церебральная недостаточность, которая определяет тяжесть состояния. Перечисленные основания позволяют признать, что практически любая классификация АОХВ по клинической картине острого отравления носит относительный характер.

Следует признать, что в современной токсикологии нет общепринятой единой классификации для всех АОХВ, основанной на феноменологии (синдромологической характеристике) острого поражения. Тем не менее в большинстве случаев предлагаемые систематики опираются на классификацию СДЯВ, предложенную выдающимся отечественным военным токсикологом Николаем Васильевичем Саватеевым (1921—1207).

Общая классификация АОХВ может быть представлена в виде групп, в которых объединены вещества с однородной картиной острого отравления при ингаляционном или ингаляционно-перкутанном пути поступления. Эти два пути воздействия АОХВ взяты за основу, поскольку они наиболее вероятны в условиях ЧС.

Классификация АОХВ (по Н.В. Саватееву):

1. Вещества преимущественно местного действия:

- 1.1. Вещества раздражающего действия — вещества, способные вызывать «раздражение» слизистых верхних дыхательных путей.

- 1.2. Вещества прижигающего действия — вещества, способные вызвать химический ожог кожи и слизистых.
2. Вещества резорбтивного действия:
 - 2.1. Вещества преимущественно нейротоксического действия.
 - 2.2. Вещества преимущественно общеядовитого действия.
 - 2.3. Вещества преимущественно пульмонотоксического действия.
 - 2.4. Вещества цитотоксического действия (токсифицирующие агенты): гепатотоксического, нефротоксического и пр.

Безусловно, определение местоположения вещества из групп АХОВ (СДЯВ) в токсикологической классификации не может подменить знаний по частной токсикологии. Тем не менее характеристика вещества по преимущественному действию позволяет определить общие направления лечебно-эвакуационных мероприятий, сходные для большой группы веществ, т. е. обосновать и выделить несколько типовых вариантов лечебно-эвакуационных мероприятий.

2.3. Химическое оружие: общая характеристика

Химическое оружие — это оружие массового поражения, действие которого основано на использовании боевых токсичных химических веществ.

К боевым токсичным химическим веществам (БТХВ) относят:

- 1) отравляющие вещества (ОВ) — синтетические высокотоксичные соединения, специально применяющиеся для поражения (или уничтожения) живой силы противника и (или) заражения местности;
- 2) токсины — высокотоксичные соединения естественного (бактериального, животного или растительного) происхождения, применяющиеся для поражения живой силы противника;
- 3) фитотоксиканты боевого применения — средства, предназначенные для удаления растительного покрова на местности с военными целями (демаскировка, уничтожение сельскохозяйственных культур и пр.).

Таким образом, БТХВ при их использовании способны вызывать массовые поражения и гибель людей, создавать длительное заражение местности, водоемов, инженерных сооружений, зданий, техники, вызывать массовую гибель животных, уничтожать растительный покров.

Для поражения людей и заражения местности БТХВ должны быть: (1) доставлены к цели и (2) переведены в боевое состояние — такое агрегатное состояние, которое позволит токсичному веществу оказать поражающее действие на людей и заразить как можно большую территорию. Как правило, основным путем поступления БТХВ в организм является ингаляционный, а агрегатное состояние большинства ОВ — жидкость. Для перевода БТХВ в боевое состояние проводится его диспергирование — уменьшение размера частиц до столь необходимого, который позволит сформировать в атмосфере достаточно устойчивую взвесь, способную поступать в организм ингаляционно. Методом диспергирования из жидких веществ формируют аэрозоль, пар, туман, мелкие капли, капли; из твердых кристаллических веществ — дымы, из веществ белковой природы — аэрозоли. Полученное облако (аэрозоля или тумана) длительно удерживается в воздухе и распространяется потоком ветра на большие расстояния.

Таким образом, для поражения людей и заражения местности БТХВ используются средства химического нападения (средства доставки). Совокупность БТХВ и средств доставки и является собственно химическим оружием:

$$\text{ХО} = \text{БТХВ} + \text{средства доставки}$$

К современным средствам химического нападения относятся следующие средства доставки:

- 1) авиационные: химические бомбы, выливные авиационные приборы (ВАП);
- 2) артиллерийские: химические снаряды, мины, фугасы, гранаты;
- 3) ракетные: химические ракеты, самолеты-снаряды;
- 4) наземные генераторы аэрозолей.

По принципу действия все средства доставки можно разделить на боеприпасы объемного взрывного действия и генераторы аэрозолей. Боеприпасы взрывного действия (ракеты, снаряды, бомбы) распыляют ОВ за счет силы взрыва. Генераторы аэрозолей распыляют ОВ или токсины через диспергатор (форсунки), например, за счет сжатого воздуха. К средствам доставки такого типа относятся выливные авиационные приборы (ВАП): резервуары, подвешиваемые к самолету.

Применение химического оружия имеет ряд особенностей, отличающих его от других видов как обычного оружия, так и оружия массового поражения:

1) химическое оружие — оружие объемного действия: любой человек, который находится в зоне заражения без средств защиты, может получить поражение;

2) химическое оружие — оружие проникающего действия: БТХВ проникает во все негерметичные объекты (здания, подвалы, автомобили и пр.), вызывая поражения людей;

3) большинство БТХВ не имеют цвета, запаха и действуют на человека «скрытно» («немой» контакт), в результате в организм незаметно поступает большое количество токсиканта, что приводит, как правило, к тяжелым и крайне тяжелым *массовым* поражениям (отравлениям);

4) применение ОВ обладает мощнейшим психотравмирующим действием, что может вызвать панику и реактивные нарушения психики среди непораженных лиц;

5) химическое оружие не вызывает разрушения материальных ценностей и объектов экономики;

6) большинство БТХВ создают очаги достаточно длительного химического заражения, что существенно ограничивает возможности по оказанию помощи пораженным и требует использования средств защиты.

2.3.1. Отравляющие вещества

Отравляющие вещества (ОВ) — синтетические высокотоксичные соединения, специально применяющиеся для поражения (уничтожения) живой силы противника и (или) заражения местности.

Основу химического оружия составляют боевые отравляющие вещества и токсины. В ряде стран (например, страны НАТО) обе эти группы рассматриваются как единая группа БОВ. В РФ исторически сложилось разделение ОВ и токсинов на разные виды оружия. Токсины, как правило, рассматриваются как составной элемент биологического (бактериологического) оружия. Однако существует ряд достаточно веских доводов для включения токсинов в группу ОВ: во-первых, токсины — химические вещества, пусть и сложной структуры и естественного происхождения; во-вторых, токсины «нежизнеспособны», т. е. не могут размножаться и формировать инфекционный про-

цесс; в-третьих, применение «токсинного оружия» осуществляется по тем же принципам, что и использование ОВ. Учитывая общие принципы построения мероприятий медицинской защиты, в данном учебнике токсины будут рассмотрены вместе с группой ОВ.

К ОВ относится весьма ограниченный перечень тех веществ, которые состоят на вооружении в армиях различных стран, обладающих химическим оружием, т. е. в этих странах есть бомбы, ракеты, фугасы и пр., начиненные именно ОВ. Условно выделяют также перечень резервных (потенциальных) ОВ — это те высокотоксичные вещества, которых еще на вооружении нет, но они могут быть очень быстро наработаны до нужного количества на специальных заводах. Итак, «отравляющие вещества (ОВ)» — это термин, который применим исключительно к тем высокотоксичным веществам, которые используются как химическое оружие. Термин не может использоваться для обозначения всех потенциально опасных веществ, способных вызвать массовые поражения, в том числе и при ведении боевых действий. Например, даже если в результате разрушения химического предприятия будет массовое поражение, например, хлором или аммиаком, то ни хлор, ни аммиак не могут быть определены как ОВ. Для таких веществ, представляющих опасность при разрушении промышленных объектов, существует свой термин — АХОВ. Хотя в этом заключается некий исторический и семантический парадокс. Эра применения химического оружия началась с хлора: именно его впервые применили немецкие войска 22 апреля 1915 г. для уничтожения англо-французских войск у г. Ипр в Бельгии. Но в соответствии с принятыми в настоящее время подходами хлор не относится к боевым отравляющим веществам, а является АОХВ.

Классификация ОВ. В настоящее время принята единая классификация ОВ. Данная классификация делит все ОВ по нескольким признакам («осям» классификации): 1) тактическая классификация: по целям применения ОВ; 2) токсикологическая (клиническая) классификация: по ведущим признакам тяжелого поражения (табл. 2).

Тактическая «ось» делит ОВ на две группы: вещества смертельного действия и вещества, вызывающие временную утрату боеспособности. К веществам смертельного действия относятся те ОВ,

Классификация боевых отравляющих веществ

Тактическая классификация	Токсикологическая классификация	Примеры ОВ
Вещества смертельного действия	Нервно-паралитического действия (конвульсанты)	ФОВ (зарин, зоман, V-газы)
	Кожно-резорбтивного действия	Иприт, люизит
	Общедовитого действия	Хлорциан, бромциан (условно — синильная кислота)
	Удушающего действия (пульмоноотоксиканты)	Фосгены: фосген, дифосген, фосгеноксим
Вещества, временно выводящие из строя (инкапаситанты)	Психотомиметического действия	Вещества типа BZ, LSD
	Раздражающего действия	CS, CR, адамсит, хлорацетофенон

у которых соотношение эффективной и смертельной дозы практически равно 1. То есть при боевом применении эти вещества вызывают тяжелое поражение, которое, как правило, заканчивается смертельным исходом. Так, например, считается, что при применении ФОВ на незащищенное население до 75% пораженных погибнут в течение первых двух часов. Вещества несмертельного действия, или инкапаситанты (от англ. incapacity — неспособность к чему-либо), — вещества, специально предназначенные лишь для выведения из строя живой силы противника, но не для его уничтожения. Эффективная доза (доза, выводящая из строя) у этих веществ в сотни раз меньше смертельной. Однако это деление на вещества смертельного/несмертельного действия весьма условно. При поступлении в организм инкапаситанта в больших количествах он может вызвать тяжелейшее поражение и даже гибель человека. Так, например, во время войны в Корее в середине 1950-х гг. XX в., сопровождавшейся массированным применением ОВ слезоточивого (раздражающего) действия, около 15% пораженных погибли. Причиной было применение лакриматоров в сверхбольших дозах (в дозах, заведомо больших, чем вызывающих утрату дееспособности), что приводило к развитию токсического отека легких.

Токсикологическая «ось» классификации ОВ делит вещества по ведущему механизму токсического действия и основным проявлениям *тяжелого* поражения. Токсикологическая классификация ОВ содержит следующие группы:

1) **ОВ перво-паралитического действия** — вещества, нарушающие регуляцию двигательной активности, тяжелое поражение которыми сопровождается формированием судорожного синдрома. Учитывая, что ведущим проявлением поражения выступает судорожный синдром (генерализованные клонико-тонические судороги), современное название этой группы ОВ — судорожные агенты или конвульсанты. К группе конвульсантов в первую очередь относятся фосфорорганические отравляющие вещества (ФОВ), которые составляют основу химического потенциала большинства стран — обладательниц химического оружия. Из группы токсинов к конвульсантам относятся ботулотоксин, сакситоксин.

2) **ОВ кожно-резорбтивного действия** — вещества, острое поражение которыми складывается из поражений кожи и специфического (для каждого вещества) резорбтивного действия. К ОВ кожно-резорбтивного действия относятся иприты, люизит. Устаревшее название этих ОВ — вещества *кожно-парывного* действия. Кожно-резорбтивным действием обладает алкалоид клещевины рицин, рассматривающийся как потенциальное ОВ.

3) **ОВ общеядовитого действия** — вещества, нарушающие энергетический обмен в организме. Картина поражения такими веществами в первую очередь определяется тяжелой гипоксией тканей мозга: угнетением сознания, судорожным синдромом. Классическим представителем этой группы веществ является синильная кислота, но в силу ее физико-химических свойств (быстро испаряется и обладает высокой летучестью) ее боевое применение было неудачным. Как ОВ сама синильная кислота не используется, используются галлогенпроизводные синильной кислоты.

4) **ОВ удушающего действия** — вещества, нарушающие дыхательные функции легких. Тяжелое поражение такими веществами сопровождается развитием токсического отека легких. К ОВ удушающего действия относят фосгены.

5) **ОВ психотомиметического действия** — вещества, избирательно нарушающие психические функции и вызывающие вследствие этого полную утрату дееспособности (утрату адекватности психического реагирования на окружающую обстановку).

6) **ОВ раздражающего действия** — вещества, обладающие рефлекторным действием на слизистые верхних дыхательных путей и глаз,

в результате которого запускаются чрезмерные защитно-приспособительные рефлексы (слезотечение, блефароспазм, чихание, ринорея и др.), возникают интенсивные болевые ощущения, что приводит к полной утрате дееспособности. Эта группа является не только боевыми ОВ, но и так называемыми полицейскими газами — веществами, применяемыми для поддержания общественного порядка.

2.3.2. Фитотоксиканты боевого применения

Фитотоксиканты — токсичные химические вещества, предназначенные для поражения и уничтожения растительности (удаление зеленого покрова).

С военными целями фитотоксиканты могут применяться для демаскировки объектов, для уничтожения зеленых покровов вдоль дорог и других инженерных сооружений, уничтожения посевов сельскохозяйственных культур и лишения продовольственных запасов в густонаселенных районах и пр.

Богатый опыт применения фитотоксикантов накоплен во время войны США во Вьетнаме. В Юго-Восточной Азии в 60–70-х гг. XX в. американские войска применяли так называемые оранжевую, белую и синюю рецептуры. За годы войны было поражено около 45% мангровых лесов и 50% посевных площадей Южного Вьетнама.

Опыт применения фитотоксикантов показал, что: 1) практически все фитотоксиканты обладают острым токсичным действием на человека (местным раздражающим и общим резорбтивным); 2) используемые рецептуры содержат диоксин — суперэкоотоксикант, формирующий зоны длительного экологического неблагополучия. Ранее плодородные почвы фактически становятся «дикими». В результате заражения почвы диоксинами в популяции резко возрастает уровень специальных форм токсического процесса (тератогенез, мутагенез, канцерогенез и др.).

2.4. Очаг химического поражения

При разрушении промышленных объектов с большими запасами хранения аварийно-опасных химических веществ (АОХВ) или в результате применения отравляющих веществ (ОВ) с военными целями или в результате террористического акта могут возникать массовые поражения людей.

Для оценки складывающейся химической обстановки введено условное понятие «*очаг химического поражения*» («очаг поражения

химическими веществами», «химический очаг»). Наличие на местности, в воздухе, на объектах и т. д. токсичных веществ в количествах, способных вызвать поражение незащищенного населения, обозначается как **химическое заражение**. Если в зоне химического заражения будет находиться население, то люди подвергнутся воздействию токсичных веществ и получают поражение (острое отравление).

Таким образом, под **очагом химического поражения** («химическим очагом») понимают зону химического заражения с находящимся в ней населением, которое подвергается поражающему воздействию отравляющих или аварийно-опасных химических веществ.

ОЧАГ	ЗОНА
ХИМИЧЕСКОГО	= ХИМИЧЕСКОГО + ЛЮДИ
ПОРАЖЕНИЯ	ЗАРАЖЕНИЯ (население, войска)

2.4.1. Основы медико-тактической характеристики очагов поражения ОВ

Для принятия решения о медицинском обеспечении мероприятий по ликвидации химического очага проводится комплекс мероприятий, направленных на выявление и оценку химической обстановки, что позволяет сформулировать медико-тактическую характеристику химического очага. **Медико-тактическая характеристика** — это совокупность таких признаков **химического очага**, которые позволяют обосновать мероприятия оказания медицинской помощи пораженным. К факторам химической обстановки, определяющим медико-тактическую характеристику очага, относятся следующие: масштаб химического заражения, наиболее вероятный исход острого поражения, стойкость химического заражения, скорость развития острого поражения, характеристика токсического процесса (ведущих проявлений).

Масштаб химического заражения определяется площадью зараженной территории. Масштабность заражения обуславливает вероятность накрытия населенных пунктов и, следовательно, во многом определяет общее количество возможных потерь.

Эффект острого действия токсичных веществ — это наиболее вероятный (возможный) исход поражения. Как уже отмечалось, существует общепринятая тактическая классификация отравляющих веществ (ОВ): вещества **смертельного действия** и вещества, вызыва-

ющие временную утрату дееспособности (выводящие из строя, инкапситанты). Вещества смертельного действия при тяжелой интоксикации вызывают грубые нарушения регуляции жизненно важных функций (дыхания, кровообращения), что обуславливает высокую вероятность смертельного исхода. Как правило, ни средние, ни тяжелые поражения инкапситами не сопровождаются критическими нарушениями жизненно важных функций, вероятность летального поражения низка.

Исходя из общепринятого тактического деления ОВ химические очаги подразделяют на очаги поражения веществами *смертельного действия* и очаги поражения веществами, *временно выводящими из строя*.

Стойкость химического заражения — способность ОВ в зависимости от своих физико-химических свойств сохраняться в окружающей среде в поражающих количествах (концентрациях). Стойкость определяется физико-химическими свойствами вещества: испаряемостью вещества при данных температурных условиях и плотностью его паров по воздуху. Оба эти физических свойства определяют так называемую летучесть вещества. Чем выше летучесть вещества, тем, разумеется, ниже его стойкость.

Для решения вопросов медицинского обеспечения химические очаги условно делятся на очаги, сформированные стойкими веществами и нестойкими веществами. *Очагом поражения стойким ОВ* считается такой очаг, в котором поражающие концентрации вещества сохраняются от нескольких часов до нескольких суток. В *очагах поражения нестойким ОВ* поражающие концентрации сохраняются менее 1 ч. При возникновении очага со стойким заражением в течение длительного времени сохраняется опасность поражения как в районе заражения, так и за его пределами. Поэтому необходима защита аварийно-спасательных партий, оказывающих помощь пораженным в очаге, а также защита персонала этапов медицинской эвакуации.

Таким образом, химические очаги в зависимости от *стойкости химического заражения* делятся на: (1) очаги поражения стойкими ОВ; (2) очаги поражения нестойкими ОВ.

По скорости действия (развития признаков поражения) все ОВ принципиально могут быть разделены на две группы. Одни отравляющие вещества действуют практически немедленно (например, зарин, синильная кислота, оксид углерода, фентанилы). Интоксикация

Таблица 3

Типы химических очагов поражения ОВ

По скорости действия ОВ	Типы очагов			
	ОВ быстрого действия		ОВ замедленного действия	
По стойкости заражения	Стойкое заражение	Нестойкое заражение	Стойкое заражение	Нестойкое заражение
Примеры ОВ	VX, зарин, зоман	Хлорциан, зарин (летом), хлорацетофенон, CS, CR	Иприт, люизит, BZ	Фосген, дифосген

другими развивается после относительно длительного (до нескольких часов) скрытого периода. Следовательно, по признаку «скорость развития поражения» можно выделить ОВ (1) *быстрого действия* и (2) *замедленного действия*. Наибольшую опасность будут представлять зоны химического заражения, образуемые быстродействующими веществами, так как в этих условиях возможности противохимической защиты населения будут существенно ограничены во времени.

Таким образом, в зависимости от стойкости и скорости формирования санитарных потерь (табл. 3) выделяют четыре классических типа химических очагов поражения ОВ (Лесиовский Е.М., 1964; Саватеев Н.В., 1986).

2.4.2. Особенности очагов поражения АОХВ

Общепринятое деление токсичных химических веществ по «скорости действия» на вещества быстрого действия и замедленного действия может быть дополнено группой вещества, поражение которыми развивается спустя несколько дней (иногда более недели) после контакта. К таким веществам с отсроченным действием относятся, например, ботулотоксин, рицин, диоксин, тетраэтилсвинец. Следовательно, по признаку «скорость развития поражения» можно выделить три группы АОХВ: (1) *быстрого действия*; (2) *замедленного действия* и (3) *крайне замедленного действия* (Куценко С.А., 2004).

Некоторые вещества (например, фитотоксиканты, некоторые АОХВ) могут сохраняться в поражающих количествах длительно — месяцами и даже годами. Очаги, создаваемые такими веществами, могут быть обозначены как *химические очаги длительного экологического неблагополучия* (Куценко С.А., 2004). Хрестоматийным примером веществ, создающих очаги длительного экологического не-

благополучия, служат диоксины, способные сохраняться в почве до нескольких десятков лет.

Таким образом, химические очаги в зависимости от *стойкости химического заражения* делятся на: (1) очаги поражения стойкими АОВХ; (2) очаги поражения нестойкими АОВХ и (3) химические очаги длительного экологического неблагополучия.

Таким образом, медико-тактическая характеристика очага химического поражения должна включать следующие параметры:

1) стойкость заражения местности: заражение стойкое или нестойкое;

2) скорость развития острых поражений: очаг поражения веществом быстрого, замедленного или крайне замедленного действия;

3) вероятный конечный эффект поражения (тактическая группа вещества): очаг поражения веществом смертельного действия или веществом, как правило, вызывающим преходящие нарушения (инкапаситанты).

2.5. Краткий исторический анализ применения химического оружия

Поиски возможностей использования токсичных химических веществ с военными целями человечество вело постоянно. Уже в Древнем мире практически во всех известных цивилизациях (например, в античной, в древнекитайской, в цивилизации майя) использовались различные смеси, обладающие выраженным раздражающим действием: смеси серы, перца, порошка из высушенных ядовитых насекомых и пр. Особенно активно такие «рецептуры» применялись в морских сражениях.

В Новое время бурный рост химической промышленности делал идею химической войны все более и более привлекательной. Так, например, уже в 1855 г. при осаде Севастополя англо-французскими войсками адмирал сэр Томас Кохран предложил использовать соединения серы как отравляющее вещество. Эта идея была с негодованием отвергнута Адмиралтейством: общественное мнение было еще не готово к подобным акциям.

Угроза применения токсичных веществ с военными целями к концу XIX в. стала настолько реальной, что в 1899 г. была подписана Гагская конвенция о запрещении использования химических веществ с военными целями. К этой конвенции присоединились Франция, Россия, Великобритания и Германия.

28 июля (1 августа) 1914 г. началась Первая мировая война, которая длилась 4 года и окончилась в ноябре 1918 г. Германия,

Австро-Венгрия и их союзники воевали против стран Антанты: Англии, Франции на Западном фронте и против России — на Восточном. Война практически сразу — уже через 3—4 мес — приняла позиционный характер: линии фронтов выровнялись, противники окопались и были готовы к длительному противостоянию. Германии такой характер боевых действий не устраивал: она не могла долго воевать на два фронта. Немецкие войска ставили задачу вынудить англо-французские войска покинуть свои хорошо укрепленные окопы.

Начались поиски новых средств ведения войны. Выбор пал на химическое оружие как на оружие объемное и проникающее. Одним из идеологов боевого применения химических веществ в Германии выступил известный в начале XX в. химик-неорганик Фриц Габер (лауреат Нобелевской премии 1918 г. за синтез аммиака). Габер искренне считал, что применение химического оружия позволит Германии быстро достичь военного превосходства и закончить войну. В результате, по мнению Габера, жертв от применения химического оружия будет несоизмеримо меньше, чем от длительной позиционной «окопной» войны.

Эра химического оружия имеет конкретную дату своего начала: 22 апреля 1915 г. В этот день у бельгийского городка Ипр немецкие войска произвели атаку хлором на позиции союзнических войск (шотландские, канадские, французские, бельгийские части). На участке фронта «Биксшоте—Лангемарк» в 17.00 немецкие войска, используя попутный ветер, выпустили из заранее подготовленных газовых баллонов около 180 т хлора. Сформировалась зона заражения шириной 6 км и глубиной 800—1000 м (цит. по Ганслиани Р. и Бергендорф Ф., 1925).

В течение 1 ч поражение получили около 15 тыс. человек, каждый третий — около 5 тыс. человек — погибли. «Таймс» 30 апреля 1915 г. опубликовал статью «Полная история событий: новое немецкое оружие». Вот как описывали это событие очевидцы: «Лица, руки людей были глиняowego серо-черного цвета, рты открыты, глаза покрыты свинцовой глазурью, все вокруг металось, кружилось, борясь за жизнь. Зрелище было пугающим, все эти ужасные почерневшие лица, стенавшие и молящие о помощи... Воздействие газа заключается в заполнении легких водянистой слизистой жидкостью, которая постепенно заполняет все легкие, из-за этого происходит удушье, вследствие чего люди умирали в течение 1 или 2 дней».

Эта первая газовая атака была полной неожиданностью для войск союзников. «Ошеломляющий» успех химического оружия

стимулировал его применение. Уже 25 сентября 1915 г. британские войска провели первую хлорную атаку. В дальнейших газобаллонных атаках применялись как хлор, так и смеси хлора с фосгеном.

Против русских войск ОВ впервые были применены 2 мая 1915 г. (по новому стилю) под Балимовом в Польше. Германские войска использовали смесь фосгена с хлором. На участке фронта протяженностью 12 км из 12 тыс. баллонов было выпущено 264 т «удушающей смеси». В 2 русских дивизиях из строя было выведено почти 9 тыс. человек, 6 тыс. человек погибли.

С 1916 г. воюющими странами вместо газовых баллонов стали применяться газометы (прообраз минометов). Впервые они были применены англичанами. Мины содержали от 10 до 30 кг отравляющего вещества, стрельба из газометов производилась в основном фосгеном, жидким дифосгеном и хлорпикрином. Газометы дали толчок к использованию артиллерийских средств доставки отравляющих веществ. Применение артиллерии повысило эффективность газовых атак.

В кампаниях 1915—1917 гг. воюющие стороны применяли «удушливые газы»: фосгены, хлор, синильную кислоту и пр. Однако защита была быстро найдена: противогаз. Противогазы быстро модернизировались, и в 1917 г. появился прообраз современного противогаза — сухой противогаз Зелинского—Кумманта. В основе его действия была абсорбция ОВ на активированном угле. До этого использовались специальные маски, пропитывавшиеся жидким раствором-дегазатором, т. е. влажные противогазные маски. Заслуга проф. Н.Д. Зелинского (профессора кафедры химии Военно-медицинской академии) была в том, что он предложил активированный уголь как сорбент и разработал промышленный способ получения активированного угля, что позволило снабдить всю армию противогазами. Сухой противогаз Зелинского сразу завоевал мировое признание. Правда, при использовании смеси фосгенов с веществами раздражающего действия противогазы того времени были не очень эффективны.

Новый этап развития химического оружия начался с применения В,В-дихлордиэтилсульфида — стойкого отравляющего вещества, вызывающего тяжелейшее воспалительно-некротическое поражение кожи, глаз, слизистых верхних дыхательных путей. Это вещество получило у немцев название «желтый крест»: таким крестом маркировались снаряды. Англичане прозвали его «горчичный газ», поскольку ОВ имело характерный чесночный, горчичный запах. «Горчичный газ» впервые был применен немецкими войсками

опять-таки под бельгийским городом Ипр. 12 июля 1917 г. в течение 4 ч по позициям союзников было выпущено 50 тыс. снарядов, содержащих 125 т дихлордиэтилсульфида. Поражения различной степени получили около 2,5 тыс. человек. Французами новое ОВ было названо «иприт» — созвучно названию городка Ипр, места первого применения этого вещества.

Таким образом, в Первую мировую войну были «апробированы» все известные к тому времени классы боевых отравляющих веществ: дифосген (1915 г.), хлорпикрин (1916 г.), синильная кислота (1915 г.), иприт (1917 г.). Перед окончанием войны в 1918 г. получают «путевку в жизнь» отравляющие вещества на основе мышьякоорганических соединений, обладающие общетоксическим и резко выраженным раздражающим действием (дифенилхлорарсин, дифенилцианарсин). По имени своего создателя американского химика Льюиса дифениларсин получил название люизит. Окончание войны не позволило применить люизит.

В течение Первой мировой войны (1914—1918 гг.) химические вещества применялись в огромных количествах. Всего за годы войны было применено свыше 130 тыс. т различных ОВ. Общие потери от химического оружия оцениваются в 1,1—1,3 млн человек, из них около 110 тыс. со смертельным исходом (рис. 5).

Маленький бельгийский городок Ипр стал символом новой эры — эры оружия массового поражения. Позже (в 1945 г.) такими же скорбными символами станут японские города Хиросима и Нагасаки.

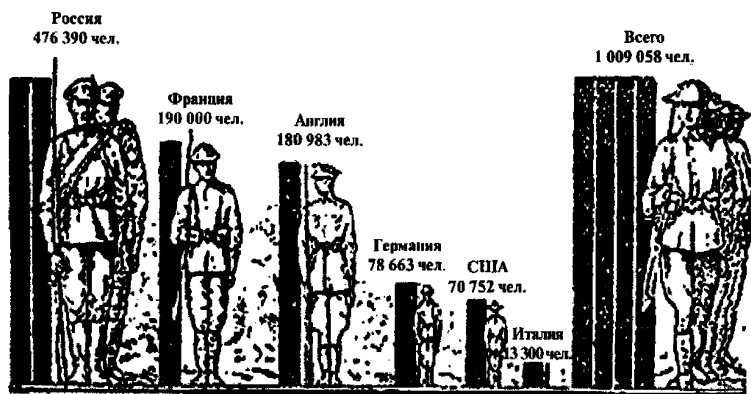


Рис. 5. Потери различных стран от боевых отравляющих веществ в ходе Первой мировой войны (1914—1918 гг.)

Город Ипр в ходе Первой мировой войны был разрушен полностью. Сейчас в этом городе нет ни одного дома, построенного раньше 1915 г. В 30-х гг. XX в. жители по старым чертежам полностью восстановили практически все здания, поэтому современный Ипр называют «город-макет в натуральную величину». Рядом с Ипром расположен всемирно известный мемориал «Ипрский выступ». Там в идеальном порядке содержатся братские захоронения «неизвестных солдат Великой войны». Всего в мемориале около 400 тыс. воинских захоронений.

В период между двумя мировыми войнами (1918–1939 гг.) химическое оружие нередко применялось в войнах локальных.

Отравляющие вещества применялись в небольших объемах в годы Гражданской войны в России Белой армией и британскими оккупационными войсками в 1919 г.

При подавлении крестьянских мятежей в Тамбовской области применял ОВ удушающего действия легендарный советский маршал Михаил Тухачевский (1893–1937).

Химическое оружие применялось Испанией в Марокко в 1925 г.

Итальянскими войсками в Эфиопии в войне 1935–1936 гг. с большой эффективностью применялся иприт, несмотря на то что Италия присоединилась к Женевскому протоколу в 1925 г. На эфиопский фронт было отправлено 415 т ОВ кожно-нарывного действия и 263 т удушающих газов. Из общих потерь абиссинской армии (около 750 тыс. человек) третья часть приходилась на потери от химического оружия. И это без подсчета потерь мирного населения, пострадавшего за время 19 крупнейших авиационных налетов.

Япония применяла химическое оружие против китайских войск в войне 1937–1943 гг. Потери китайских войск от отравляющих веществ составляли 10% от общего количества.

Во время Второй мировой войны (1939–1945 гг.) химическое оружие не применялось. Причины, по которым Германия не применила химическое оружие, остаются до сих пор не ясными. Страны антигитлеровской коалиции считали, что применение химического оружия станет возможным только лишь в случае его применения противником.

Неоспоримым историческим фактом является превосходство фашистской Германии в производстве отравляющих веществ: производство нервно-паралитических газов в Германии явилось полной неожиданностью для войск союзников в 1945 г. В 1936 г. в Германии был синтезирован табун, в 1939 г. — более токсичный зарин, а в конце 1944 г. — зоман. В 1940 г. в городе Обербайерн

(Бавария) был пущен крупный завод, принадлежавший «IG Farben», по производству иприта и ипритных соединений мощностью 40 тыс. т. Всего в предвоенные и первые военные годы в Германии было построено около 17 новых технологических установок по производству ОВ, годовая мощность которых превышала 100 тыс. т.

В 1950-х гг. к семейству химического оружия добавилась группа ФОВ под названием «V-газы». Впервые полученные в США и Швеции, V-газы аналогичного строения вскоре появляются на вооружении в химических войсках и в нашей стране. V-газы в десятки раз токсичнее зарина, зомана и табуна.

Во второй половине XX в. в локальных войнах в Индокитае использовались некоторые виды боевых отравляющих веществ: лакриматоры и психотомиметики.

Армией США во Вьетнаме в 1960–1970 гг. широко применялись дефолианты боевого назначения.

В течение 1980-х гг. Ираком широко применялся иприт, а позднее — нервно-паралитический газ (предположительно табун) во время Ирано-Иракского конфликта. В инциденте возле Халабджи около 5 тыс. иранцев и курдов пострадали в результате газовой атаки.

Итогом длительного противостояния могущественных военных блоков, кроме всего прочего, явилось накопление огромных количеств химического оружия с обеих сторон. На сегодняшний день Россия обладает большим арсеналом химического оружия. Официально заявлено о наличии в России 40 тыс. т боевых отравляющих веществ, в том числе 32,3 тыс. т ФОВ. В США общие запасы боевых отравляющих веществ составляют около 30 тыс. т. В 1993 г. в Париже подписана Конвенция о запрещении и уничтожении запасов химического оружия, которую ратифицировало более 160 стран.

В соответствии с Конвенцией в течение ближайших 10–15 лет запасы табельных ОВ должны быть уничтожены. Значит ли это, что проблема химического оружия перестанет существовать? К сожалению, нет. Пока существует угроза военных конфликтов, существует и угроза применения химического оружия. Во-первых, уничтожению подлежит лишь ограниченный перечень табельных ОВ, но никакая конвенция не может запретить разработку новых веществ, среди которых множество — высокотоксичных. Во-вторых, целый ряд стран сознательно не присоединяются к Парижской конвенции. В-третьих, угроза терроризма поддерживает вероятность использования в том числе и боевых ОВ.

ГЛАВА 3

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ

3.1. Определение

В самом широком смысле **отравление** — это болезнь химической этиологии (Голиков С. Н. и др., 1986), т. е. *заболевание, вызванное поступлением в организм человека химического вещества в столь высокой дозе, которая превышает возможности естественной детоксикации*. Основным свойством химического вещества, определяющим его повреждающее действие, является избирательная токсичность, т. е. способность вызывать нарушение гомеостаза. Исходя из такого подхода острое отравление можно определить как «химическую травму гомеостаза» (Лужников Е. А., 2002).

Таким образом, отравление — это болезнь, вызванная поступлением в организм химического вещества в токсической дозе. Одномоментное и массивное поступление вещества вызывает острое отравление, растянутое по времени — хроническое.

В специальной литературе русскому слову «отравление» соответствует эквивалент «интоксикация». «Интоксикация» — термин, более широкий, чем «отравление». Термином «интоксикация» обозначают как нарушения гомеостатического регулирования в результате поступления химических веществ извне — экзогенной интоксикации, так и патологические процессы, вызванные нарушением дезинтоксикационных функций органов и тканей, что приводит к «самоотравлению» — эндогенной интоксикации (аутоинтоксикации). Семантический (смысловой) анализ использования терминов в специальной литературе показывает, что понятия «острое отравление» и «интоксикация» рассматриваются в большинстве случаев как синонимичные. При характеристике процессов, возникающих в результате накопления собственных токсичных метаболитов в организме, используются расширенные термины: «эндогенная интоксикация», «эндотоксикоз», «аутоинтоксикация».

3.2. Классификация отравлений

Перечень заболеваний, вызванных химическими веществами, обширен. Классификация отравлений строится исходя из «многоосевого» подхода. Основными системообразующими признаками («осями») в классификации интоксикаций выступают: 1) причина и условия возникновения отравления; 2) групповая принадлежность токсиканта («происхождение яда»); 3) путь поступления яда; 4) клиническая картина отравления.

В зависимости от **причины** отравления делят на случайные и преднамеренные. Случайные отравления возникают независимо от воли пострадавшего, например при несчастном случае на производстве. Преднамеренные отравления связаны с осознанным применением сверхбольших доз вещества либо самим пострадавшим с целью самоубийства (суицидальные действия), либо другим лицом с целью убийства или умышленного причинения вреда здоровью потерпевшего (криминальные отравления).

По **условиям** возникновения выделяют отравления 1) бытовые 2) производственные; 3) криминальные; 4) в результате воздействия химических факторов чрезвычайных ситуаций (мирного времени); 5) в результате применения ОВ; 6) ятрогенные и пр. Таким образом, отравление может быть описано, например, как производственное случайное (при нарушении техники безопасности) или бытовое преднамеренное (при незавершенном суицидальном поступке).

В зависимости от утилитарной **групповой принадлежности** («происхождения») вещества, вызвавшего отравление, выделяют следующие **бытовые** отравления: 1) лекарственные отравления; 2) пищевые отравления; 3) отравления алкоголем и его суррогатами; 4) отравления ядами животных, 5) отравления ядами растений и пр.

Для **экстремальной** токсикологии предметом рассмотрения являются 1) отравления АОВ; 2) поражения ОВ; 3) отравления ядовитыми техническими жидкостями; 4) отравления продуктами горения при пожарах и др.

В зависимости от **пути поступления** вещества, вызвавшего отравление, в организм выделяют следующие токсикокинетические виды отравлений: 1) ингаляционное; 2) перкутанное; 3) алиментарное; 4) инъекционное (парентеральное): подкожное, внутримышечное, внутривенное; 5) интраназальное (например, героином); 6) сублингвальное (например, LSD/ДЛК). Кроме перечисленных «классических» путей поступления ядов в организм в современной клинической и судебной токсикологии существуют примеры и дру-

гих, менее традиционных, путей поступления: ректального, вагинального, введения вещества в раневую поверхность, размещения имплантата под кожей, введения вещества в слуховой проход и др.

Варианты течения **клинической картины** отравления позволяют выделить следующие группы: 1) по скорости поступления яда в организм; 2) по тяжести течения отравления; 3) по исходу отравления.

В зависимости от интенсивности поступления яда выделяют:

1) *острые отравления*, возникшие в результате одномоментного поступления вещества в токсической дозе;

2) *хронические отравления*, возникающие при длительном поступлении вещества в субтоксической дозе (например, производственные отравления).

По *тяжести течения* отравления разделяют на: 1) легкие; 2) среднетяжелые; 3) тяжелые и 4) крайне тяжелые формы.

В зависимости от *исхода* отравления делят на смертельные и закончившиеся выздоровлением. Иногда между понятиями «отравление крайне тяжелой степени» и «смертельное отравление» ставят знак равенства. Выздоровление может быть полным, а в ряде случаев неполным, со стойким остаточным дефектом некоторых функций (остаточные нарушения).

3.3. Периоды течения острого отравления.

Понятие о токсикогенной и соматогенной фазах

Поступающее в организм токсичное вещество действует на так называемые рецепторы избирательной токсичности, что запускает каскад специфических патогенетических механизмов. В ответ на эти изменения в организме возникают неспецифические защитно-приспособительные реакции. Кроме того, в условиях химической экспансии в определенных физиологических системах могут возникать не свойственные им патологические реакции и механизмы. Так, например, экзотоксический шок, возникающий в ответ на поступление сверхвысокой дозы яда, не является защитно-приспособительной реакцией. К таким же патологическим механизмам можно отнести внутрисосудистое свертывание, остановку дыхания и пр. В некоторых случаях характер патологических реакций принимают чрезмерные по амплитуде ответа или по длительности защитно-приспособительные рефлексы.

В результате как специфических, так и неспецифических механизмов формируется токсическая гипоксия. По образному выражению С.Н. Голикова (1986), «гипоксия — это лидирующий механизм любого отравления».

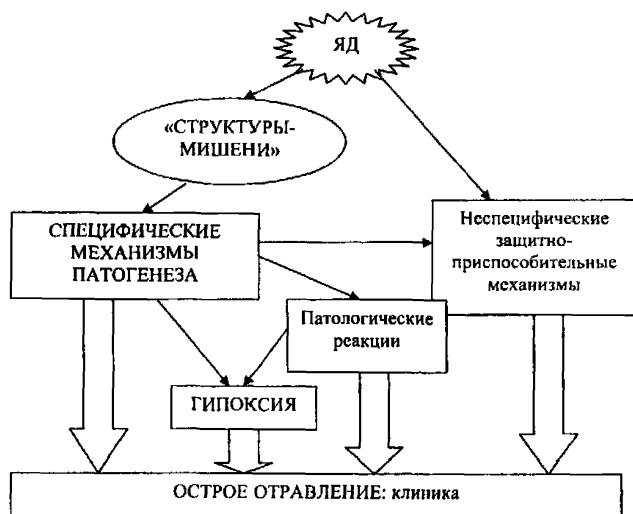


Рис. 6. Патогенез острого отравления (схема)

Таким образом, патогенез острого отравления складывается из специфических механизмов, патологических реакций, неспецифических изменений и гипоксического повреждения тканей (рис. 6).

Острое отравление, как и любое заболевание, — единый процесс, длящийся во времени с момента поступления яда в организм и до исхода заболевания. Условно в течении отравления выделяют следующие периоды:

1) начальный (инициальный) период — постепенное нарастание явлений интоксикации;

2) острый период — период, характеризующийся максимальным развитием (манифестацией) симптомов отравления;

3) период исхода — при благоприятном течении отравления период, характеризующийся восстановлением нарушенных функций.

Для большинства токсичных веществ существует явная диспропорция между токсикокинетикой и длительностью течения острого отравления. Так, например, период циркуляции опиоидов в крови не превышает 1–2 ч, а при «передозировке» опиатов лицом, страдающим токсикоманией, тяжелое отравление (опиатная кома), даже при благоприятном исходе, длится 4–8 ч, а иногда — до 24 ч. Этот пример показывает, что в различные периоды течения острого отравления роль специфических и неспецифических механизмов в развитии клинической картины различна.

В едином континууме выделяют (Лужников Е.А., 1980) так называемые *токсикогенную и соматогенную фазы* интоксикации (рис. 7).

Период, длящийся с момента поступления яда в организм (резорбции) и до полного его удаления из биосред (элиминации), определяют как токсикогенную фазу. Токсикогенная фаза — период, в течение которого в биосредах организма присутствует токсикант (в значимых для развития отравления количествах). В этот период максимально развиваются специфические симптомы и синдромы, обусловленные действием яда на «структуры-мишени». Возникают столь существенные сдвиги гомеостаза, которые не возвращаются к исходному равновесию за время элиминации яда из организма. Сохраняющиеся нарушения функционального состояния различных органов и систем продолжают формировать картину острого отравления, но данная фаза развития интоксикации носит название соматогенной. Соматогенная фаза острого отравления — период, в котором сохраняются выраженные нарушения гомеостаза, но утрачивается их специфичность, обусловленная механизмом токсического действия вещества, вызвавшего отравление.

Как следует из характеристики патогенетических механизмов, формирующих токсикогенную и соматогенную фазы отравления (см. рис. 6), острый период отравления не заканчивается при

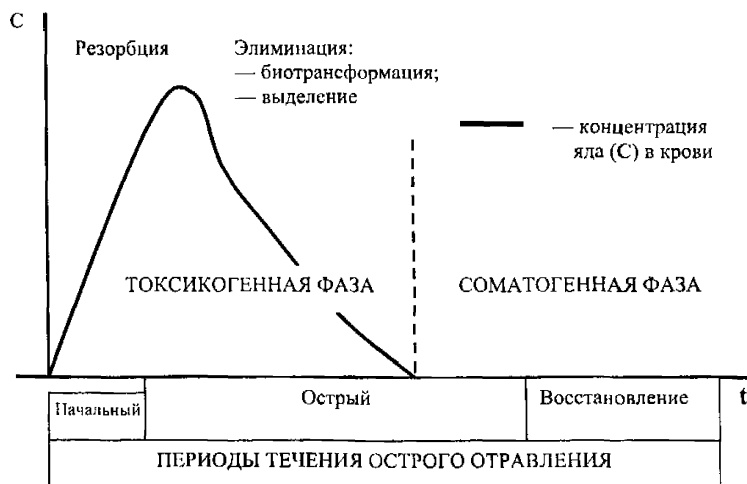


Рис. 7. Соотношение периодов и фаз в течении острого отравления (схема)

полной детоксикации. Запустившиеся в токсикогенную фазу нарушения могут еще достаточно долго сохраняться на клинически значимом уровне и угрожать жизни больного.

3.4. Основные синдромы острого отравления.

Токсическая гипоксия

Клиническая картина острого периода отравления характеризуется формированием специфических и неспецифических синдромов. Наличие тех или иных синдромов и состояний (синдромологическая характеристика) зависит в первую очередь от механизма токсического действия и «органотропности» яда (табл. 4).

Как видно из перечисления синдромов и состояний, при отравлениях различными по механизму действия веществами уже в токсикогенную фазу возникают типичные (неспецифические) патогенетические процессы, которые приводят к гипоксии: острая дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность. По этой причине, как уже указывалось, гипоксия является «лидирующим механизмом» любого отравления (Голиков С.Н. и др., 1986).

Различают следующие виды *токсических гипоксий* (табл. 5):

1. Гипоксическая гипоксия — критическое снижение интенсивности поступления кислорода в кровь: токсический отек легких, бронхоспазм. Вариантом гипоксической гипоксии является так называемая центральная гипоксия — снижение минутного объема дыхания (снижение частоты и глубины дыхания) в результате центрального угнетения дыхания (угнетения стволовых центров) при отравлении веществами седативно-гипнотического действия.

2. Циркуляторная гипоксия — критическое нарушение гемодинамики вплоть до коллапса (например, отравление клофелином, батрахотоксином).

3. Гемическая гипоксия — нарушение газотранспортной функции крови (например, отравление угарным газом).

4. Тканевая гипоксия — нарушение процессов окислительного фосфорилирования в клетке (например, отравление цианидами).

5. Смешанная — сочетание различных форм гипоксии, которое возникает практически при любом среднетяжелом и тяжелом отравлении.

При тяжелых отравлениях, как правило, возникают brutальные нарушения жизненно важных функций: сознания, дыхания, кровообращения. В результате формируется так называемое *критическое состояние*. Критическое состояние — состояние, угрожающее жизни, требующее неотложной токсико-реанимационной помощи.

Таблица 4

Синдромологическая характеристика острого периода отравлений веществами различного механизма действия

Группы веществ по механизму действия		Основные проявления острого отравления
Вещества преимущественно местного действия	С раздражающим действием	Раздражение верхних дыхательных путей, глаз; при большой дозе — токсический отек легких
	С прижигающим действием	Химический ожог кожи, верхних дыхательных путей, глаз. Ожоговый шок. Токсический отек легких
Вещества нейротоксического действия	Конвульсанты (судорожные агенты)	Судорожный синдром, кома, острая дыхательная недостаточность
	Вещества седативно-типнолического действия	Дозозависимое угнетение сознания (оглушение—сопор—кома), острая дыхательная недостаточность
	Вещества психотропного (психодислептического) действия	Острые психотические состояния (реакции экзогенного типа): делирий, галлюциноз, амнция и др. При тяжелом отравлении: угнетение сознания (оглушение—сопор—кома), острая дыхательная недостаточность
Вещества общеядовитого действия		Дозозависимое угнетение сознания (оглушение—сопор—кома), острая дыхательная недостаточность
Вещества пульмонотоксического действия		Токсический отек легких (респираторный дистресс-синдром взрослых)
Вещества преимущественно цитотоксического действия	Гепатотоксического действия	Острая печеночная недостаточность, «печеночная энцефалопатия»
	Нефротоксического действия	Острая почечная недостаточность, «уремическая энцефалопатия»
	Миелотоксического действия	Панцитопенический синдром, геморрагический синдром, кахексия, аутоинфекционные осложнения
Вещества кардиовязотоксического действия		Острая сердечно-сосудистая недостаточность (коллапс)

Таблица 5

Характеристика токсических гипоксий

Вид гипоксии		Примеры веществ	Механизм развития гипоксии
Гипоксическая	Обструктивные нарушения	ФОС	Тотальный бронхоспазм, бронхорея
	Рестриктивные нарушения	Хлор (в большой концентрации); ингаляция кислот, щелочей	«Химический ожог» дыхательных путей, псевдомембранозное воспаление
	Отек легких (мембранного типа)	Фосгены	Снижение проницаемости азрогематического барьера для газов
	«Центральная» (нейрогенная)	Опиаты, неэлектролиты	Угнетение стволового дыхательного центра
	Асфиктическая	Ботулотоксин, кураре	«Паралич» дыхательной мускулатуры
Гемическая		Угарный газ	Образование карбоксигемоглобина
Циркуляторная		Батрахотоксин, люизит	Фибрилляция, гиповолюмический шок
Тканевая		Цианиды	Инактивация ферментов дыхательной цепи
Смешанная		Большинство среднетяжелых и тяжелых интоксикаций	

3.5. Молниеносные формы отравлений: рефлекторное действие

При быстром поступлении в организм больших доз веществ могут возникать так называемые молниеносные, или синкопальные, формы острейших отравлений. Так, внутривенное введение опиатов в сверхвысокой дозе (например, с суицидными намерениями) вызывает остановку дыхания, в некоторых случаях — сердечной деятельности. При неоказании помощи больной погибает от первичной остановки дыхания, от острейшей гипоксической гипоксии. Патогенез такой формы отравления носит принципиально иной характер, чем дозозависимое угнетение ЦНС. В основе острейших форм отравления — рефлекторное действие ядов.

Рефлекторное действие веществ — это формирование защитно-приспособительных или (и) патологических рефлекторных реакций

в результате воздействия веществ на рецепторный аппарат рефлексогенных зон соответствующих рефлексов.

Одной из рефлексогенных зон регуляции дыхания и сердечной деятельности выступает синокаротидная зона. Для ее хеморецепторов адекватными раздражителями служат уровень (концентрация) в крови углекислого газа, кислорода, ионов водорода. Хеморецепторы коротидного синуса передают информацию в продолговатый мозг, в котором расположены дыхательный и сосудодвигательный центры. Органами-эффекторами в рефлекторной дуге выступают дыхательная мускулатура и проводящая система миокарда.

Но хеморецепторы активируются при высоких концентрациях и других «неспецифических» веществ. Для аналогии можно рассмотреть работу рецепторов глаза: палочек и колбочек. Адекватным раздражителем для них является свет (энергия фотонов), но и при неадекватном раздражении, например за счет интенсивного механического воздействия на глаз (удар), в первичной проекционной зоне коры также возникает ощущение вспышки света, иногда очень интенсивное («искры из глаз»). При поступлении в кровь большого (гигантского) количества ксенобиотика возникает бурная импульсация с рефлексогенной зоны. Такая чрезмерная импульсация вызывает *торможение* нейронов дыхательного и сосудодвигательного центров по механизму «запредельного торможения», описанного И.П. Павловым. В результате происходит рефлекторная остановка дыхания (апноэ), реже — сердечной деятельности (синкопе). Поэтому такая молниеносная форма отравления и получила название синкопальной.

Синкопальная форма острейших отравлений по описанным механизмам развивается, например, при вдыхании больших концентраций синильной кислоты, оксида углерода (угарного газа).

3.6. Общие принципы лечения острых отравлений. Антидоты

Мероприятия неотложной помощи при острых отравлениях строятся на **общих принципах**:

1. Прекращение дальнейшего поступления «яда» в организм.
2. Применение антидотов.
3. Восстановление и поддержание нарушенных жизненно важных функций (дыхания, кровообращения).
4. Детоксикация.
5. Купирование ведущих синдромов интоксикации.

Характеризуя мероприятия, направленные на прекращение поступления токсиканта в организм при ЧС, безусловно, следует иметь в виду использование технических средств защиты (противогазов,

защитных костюмов) и проведение специальной (санитарной) обработки. Скорейшая эвакуация пораженных из очага также преследует цель прекращения дальнейшего воздействия токсиканта.

Кроме этого, следует помнить, что токсичное вещество может достаточно длительно находиться в желудочно-кишечном тракте. Поэтому к мероприятиям, направленным на прекращение дальнейшего поступления токсичного вещества в кровь, следует отнести и методы удаления невоспавшегося токсиканта из желудочно-кишечного тракта. К числу таких лечебных мероприятий относятся зондовое промывание желудка с введением сорбента, высокая сифонная клизма, кишечный лаваж.

В токсикологии, как и в других областях клинической медицины, для оказания помощи при острых отравлениях используют этиотропные, патогенетические и симптоматические средства. В токсикологии термину «этиотропное средство терапии» тождествен термин **антидот**, т. е. противоядие. Антидотные препараты, введенные в срок и в нужной дозе, порой практически полностью устраняют проявления интоксикации. Патогенетические и симптоматические средства устраняют лишь отдельные синдромы, облегчают течение интоксикации. Специфичность лечебных средств, т. е. их эффективность в плане устранения самой причины острого заболевания (отравления), убывает в ряду: этиотропное — патогенетическое — симптоматическое средство.

Антидот (от *anti* *dotum* — «даваемое против») — (1) применяемое при лечении острого отравления лекарственное средство, способное (2.1) обезвреживать токсичное вещество, (2.2) предупреждать или (2.3) устранять вызываемый им токсический эффект.

В этом определении отражены условия, необходимые для отнесения того или иного *лекарственного средства* к антидотам. Таковыми условиями выступают: (1) терапевтическая эффективность *лекарственного средства* при лечении острого отравления за счет (2) *механизмов антидотного действия*, основными из которых являются (2.1) способность «нейтрализовать» токсичное вещество непосредственно во внутренних средах организма; (2.2) способность антидота защищать структуру-мишень от действия токсиканта; (2.3) способность купировать (устранять) либо снижать тяжесть последствий от повреждения структуры-мишени, что проявляется более легким течением интоксикации.

Условно можно выделить следующие **механизмы действия антидотов** (по Кушенко С.А., 2004): 1) химический; 2) биохимический; 3) физиологический; 4) модификация процессов метаболизма токсичного вещества (ксенобиотика).

Химический механизм действия антидотов основан на способности антидота «нейтрализовать» токсикант в биосредах. Антидоты, непосредственно связываясь с токсикантом, образуют нетоксичные или малотоксичные соединения, которые достаточно быстро выводятся из организма. Антидоты не только связываются со «свободно» расположенным в биосредах токсикантом (например, циркулирующим в крови) или находящимся в депо, но и могут вытеснять токсикант из его связи со структурой-мишенью. К числу таких антидотов относятся, например, комплексообразователи, используемые при отравлениях солями тяжелых металлов, с которыми они образуют водорастворимые малотоксичные комплексы. Антидотный эффект унитиола при отравлении люизитом также основан на химическом механизме.

Биохимический механизм антидотного действия можно условно разделить на следующие виды: 1) вытеснение токсиканта из его связи с биомолекулами-мишенями, что приводит к восстановлению поврежденных биохимических процессов (например, реактиваторы холинэстеразы, используемые при острых отравлениях фосфорорганическими соединениями); 2) поставка ложной мишени (субстрата) для токсиканта (например, использование метгемоглобинообразователей для создания больших количеств Fe^{+3} при остром отравлении цианидами); 3) компенсация нарушенного токсикантом количества и качества биосубстрата.

Физиологический механизм подразумевает способность антидота нормализовать функциональное состояние организма. Эти препараты не вступают с ядом в химическое взаимодействие и не вытесняют его из связи с ферментами. Основными видами физиологического действия антидотов являются: 1) стимуляция противоположной (уравновешивающей) функции (например, применение холиномиметиков при отравлении холинолитиками и наоборот); 2) замещение («протезирование») утраченной функции (например, при отравлении угарным газом проведение оксигенобаротерапии для восстановления доставки кислорода тканям за счет кислорода, растворенного в плазме).

Модификаторы метаболизма либо (1) препятствуют процессу токсификации ксенобиотика — превращению в организме индифферентного ксенобиотика в высокотоксичное соединение («летальный синтез»); либо, наоборот, (2) резко ускоряют биодетоксикацию вещества. Так, с целью блокирования процесса токсификации используется этанол при остром отравлении метанолом. Примером антидота, способного ускорять процессы детоксикации, может выступать тиосульфат натрия при отравлении цианидами.

Следует помнить, что любой антидот — это химическое вещество, обладающее кроме антидотного и другими эффектами. Поэтому использование антидота должно быть обоснованным и адекватным как по времени назначения с момента отравления, так и по дозе. Использование антидотов при отсутствии в организме специфического токсиканта может привести, по сути, к отравлению антидотом. С другой стороны, наибольшую эффективность антидоты проявляют в ближайшее время с момента острого отравления (поражения). Для максимально быстрого введения антидотов в условиях массовых поражений созданы *антидоты первой помощи* (само- и взаимопомощи). Такие антидоты обладают не только высокой эффективностью, но и хорошей переносимостью, в том числе они не вызывают тяжелой интоксикации при ошибочном их использовании (при отсутствии поражения). Для использования на этапах медицинской эвакуации разработаны *врачебные антидоты* — более мощные препараты, требующие специальных профессиональных знаний для их применения. Так, например, антидотом первой помощи при поражении фосфорорганическими соединениями является афин, а врачебным антидотом — атропин.

Для некоторых высокотоксичных и опасных веществ разработаны *профилактические антидоты*. Такие антидоты используют для заблаговременной защиты при высокой степени вероятности химического поражения. Например, для защиты от поражений фосфорорганическими соединениями существуют профилактические антидоты, основу защитного действия которых составляет обратимый ингибитор холинэстеразы, который «экранирует» фермент от атаки фосфорорганическим соединением.

ГЛАВА 4

НЕЙРОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

4.1. Нейротоксичность: определение

Термином «токсичность» определяют универсальное свойство химических веществ в определенной дозе вызывать нарушение гомеостаза «немеханическим путем». Нервная система занимает стратегическое положение в поддержании постоянства внутренней среды организма. Нарушение функций нервной системы приводит к срыву регуляции и, следовательно, к нарушению гомеостаза. Таким образом, в самом широком смысле **нейротоксичность (нейротоксическое действие)** — это свойство химических веществ нарушать нервное звено регуляции гомеостаза.

Поддержание гомеостаза нервной системой достигается путем адекватного реагирования на изменения внешней (или внутренней) среды. Функционирование нервной системы осуществляется по принципу, определенному французским философом Рене Декартом (1596–1650) как «принцип рефлекса», т. е. «отражения». Реализуется принцип рефлекса по механизму рефлекторной дуги. Именно рефлекторная дуга является структурно-функциональной единицей нервной системы, поскольку обеспечивает все этапы нервной регуляции: прием сенсорной информации, ее анализ и передачу на орган-исполнитель для реализации ответной реакции, адекватной внешнему стимулу. Основными нейрофизиологическими механизмами являются процессы биоэлектrogenеза, которые включают процессы генерации нервного импульса, проведение импульса по нервному волокну и синаптическую передачу возбуждения с одного нейрона на другой. В свою очередь, действие веществ, способных тем или иным способом нарушить механизмы биоэлектrogenеза, может быть обозначено как нейротоксическое действие.

Следовательно, **нейротоксическое действие (нейротоксичность)** может быть определено как **способность химических веществ немеханическим путем нарушать процессы генерации, проведения и передачи первого импульса.**

Понятие «токсичность» неразрывно связано с категорией «количество». Способностью в той или иной мере нарушать регуляторную функцию нервной системы обладает большое число известных токсикантов. Все эти вещества можно расположить в порядке возрастания (убывания) нейротоксического действия. В результате такого деления условно выделяются два «полюса»: с одной стороны, вещества, механизм токсического действия которых полностью исчерпывается нарушениями в нервной системе, с другой — те, для которых способность нарушать нервное звено регуляции реализуется лишь при очень больших дозах. Вещества, для которых нейротоксическое действие выступает специфическим механизмом, могут быть объединены в отдельную группу как *вещества нейротоксического действия*, или *нейротоксиканты*.

В природе существует великое множество веществ, нарушающих механизмы генерации и проведения нервного импульса. При классификации нейротоксикантов возникают объективные трудности. Как правило, попытки свести разнонаправленные по действию вещества в единую систематику оказываются эклектичными (бессистемными). Классификация должна быть многоосевой, т. е. содержать несколько системообразующих признаков. Для классификации нейротоксикантов такими «осями» могут выступать: 1) механизм токсического действия, т. е. механизм нарушения биоэлектrogenеза; 2) эффект острого действия, т. е. клиника острого отравления.

4.2. Классификация нейротоксикантов по механизму действия

Возможность электрогенеза (электровозбудимость) обеспечивается по крайней мере двумя условиями: уникальной структурой биомембраны нейрона, поддерживающей трансмембранную разницу потенциалов, с одной стороны, и с другой — мощным энергетическим обеспечением, направленным на поддержание механизмов электрогенеза. Электрогенез невозможен как при повреждении (нарушении функции) возбудимой мембраны, так и при нарушении энергетического обмена. То есть нейротоксическое действие может быть условно разделено на *прямое* и *опосредованное*. Вещества с прямым действием непосредственно нарушают специфические

механизмы генерации, проведения и передачи нервных импульсов. Опосредованное нейротоксическое действие обусловлено нарушением энергетического обмена. Так, например, при отравлениях оксидом углерода явное нейротоксическое действие (синдром выключения сознания, судорожный синдром) обусловлено острой гемической гипоксией. Механизмы нарушения энергетического обмена имеют универсальный характер и рассматриваются при изучении токсикантов общеядовитого действия.

Вещества, обладающие **прямым нейротоксическим действием**, условно могут быть разделены на группы в зависимости от их способности вызывать деструктивные процессы в тканях нервной системы. Выделяют следующие две группы: 1) вещества, вызывающие преимущественно функциональные нарушения; 2) вещества, вызывающие органические повреждения в нервной системе. Как считается, вещества первой группы не вызывают видимых деструктивных процессов в тканях нервной системы даже при тяжелых отравлениях.

Вещества, обладающие **прямым нейротоксическим действием**, могут быть разделены по преимущественному действию на звенья электрогенеза. Исходя из последовательности процессов проведения нервного импульса в нейронных сетях принципиально можно выделить два ведущих механизма: 1) нарушение процессов генерации и проведения нервного импульса по волокну; 2) нарушение синаптической передачи.

Мембрана нейрона обладает двумя важными свойствами, обеспечивающими электрогенез: 1) способностью поддерживать градиент концентрации ионов между наружной и внутренней поверхностью мембраны, что формирует потенциал покоя; 2) способностью «взрывообразно» менять проницаемость для ионов — мембрана деполяризуется, и в результате между близлежащими участками мембраны регистрируется разность потенциалов, которая обозначается как «потенциал действия». Этот процесс идет последовательно вдоль отростка нейрона, что и формирует феномен «проведения нервного импульса». Электрогенез (возбудимость) обеспечивается наличием специальных структур (ионных каналов). Считается, что это белковый комплекс, образующий «отверстие» в липидно-белковой структуре мембраны нейрона. В структуру канала входят «ворота», которые регулируют проходимость ионов через отверстие канала. Открытие ионных каналов приводит к лавинообразному току ионов внутрь клетки и инверсии потенциала.

Для восстановления исходной концентрации ионов в нейроне включаются К-Na-насосы. Их работа требует значительного расхода макроэргов. Поэтому для энергосбережения в процессе передачи нервного импульса природой создан механизм «сальтаторного» (скачкообразного) распространения импульса. Суть этого механизма сводится к тому, что нервные волокна большой длины покрыты миелиновой оболочкой, которая выступает в роли «электроизоляции» — не позволяет генерировать потенциал действия на покрытых миелином участках. Через равные промежутки в миелиновой оболочке имеются безмиелиновые электровозбудимые участки (перехваты Ранвье). В миелиновых волокнах генерация импульса идет не по всей длине волокна, а лишь в перехватах Ранвье. Такое «сальтаторное» проведение делает возможным распространение импульса на большое расстояние при минимизации затрат энергии.

Перечисленные нейрофизиологические механизмы могут выступать «мишенями» для действия нейротоксикантов с различным механизмом действия.

Таким образом, классификация нейротоксикантов по механизму действия может быть представлена следующим образом:

1. Вещества, вызывающие функциональные нарушения ЦНС:

- 1.1. Ингибиторы ионных каналов — вещества, нарушающие проницаемость Na-каналов электровозбудимой мембраны.
- 1.2. «Неэлектролиты» — вещества, нарушающие ионную проницаемость за счет «стабилизации» липидного слоя мембран.
- 1.3. Синаптические яды — вещества, избирательно нарушающие механизмы синаптической передачи.

2. Вещества, вызывающие прямое органическое повреждение нервной ткани: демиелинизирующие агенты (вещества цитотоксического действия, избирательно повреждающие миелиновый слой нервных стволов и проводящих путей).

Ингибиторы ионных каналов — вещества, нарушающие регуляцию проницаемости каналов, а следовательно, делающие невозможной чередование фаз поляризации-деполяризации мембраны нейрона. К ингибиторам ионных каналов относятся, например, одни из самых токсичных веществ: тетродотоксин (яд рыбы фугу) и батрахотоксин (яд колумбийской лягушки). Благодаря этим веществам и были, собственно, детально изучены механизмы работы самих ионных каналов. Так, тетродотоксин, является специфическим ингибитором Na-каналов. Считается, что тетродотоксин встраивается в наружное отверстие канала и делает лавинообразный

ток Na внутрь клетки невозможным и, следовательно, невозможной деполяризацию мембраны. Батрахотоксин, наоборот, «открывает» полностью обе створки ворот Na-канала и не дает им закрыться. В результате происходит стойкая деполяризация мембраны, и проведение импульса становится невозможным.

Основной механизм «неэлектролитного» действия — мембран-стабилизирующий эффект. Обладая выраженной липофильностью, «неэлектролиты» насыщают липидный слой мембраны нейрона и тем самым нарушают ионную проницаемость вплоть до полного прекращения электрогенеза. Это проявляется в дозозависимом угнетении активности центральной нервной системы. Когда данный процесс развивается в нейронах, регулирующих витальные функции (дыхательный и сосудодвигательный центры), наступает центральное угнетение дыхания, что приводит к гипоксии, которая и может быть причиной смерти.

Группа «неэлектролитов» была обособлена основоположником промышленной токсикологии Николаем Васильевичем Лазаревым (1895—1974). В работах 1930-х гг. он объединил в одну группу все вещества, обладающие седативным действием, т. е. способностью угнетать активность центральной системы, что проявляется выключением сознания вплоть до стадии глубокого наркоза. Для веществ, водные растворы которых не проводят электрический ток, в конце XIX в. шведским химиком Сванте Аррениусом (1859—1927) было введено понятие «неэлектролиты». По аналогии можно сказать, что в токсикологии в группу неэлектролитов вошли вещества, которые нарушают проведение электрического импульса по нервному волокну.

По химическому строению в «неэлектролиты» входят вещества из различных групп: спирты, хлорированные углеводороды, непредельные углеводороды и др. Изучение связи токсичности со структурой вещества позволило сформулировать правило Ричардсона, устанавливающее, что в гомологических рядах седативное действие возрастает с увеличением числа атомов углерода — от низших членов ряда к высшим. Так, например, в ряду метанол — этанол — пропанол наибольшим седативным («неэлектролитным») действием обладает пропанол.

Демиелинизирующие агенты — вещества, вызывающие деструкцию миелиновой оболочки нервных волокон. В результате действия этих веществ сольоторное проведение по волокну становится невозможным. К таким веществам относятся, например, некоторые тяжелые металлы и их органические соединения. Процесс демиели-

низации достаточно растянут во времени. Даже острые тяжелые отравления такими агентами не сопровождаются быстрым развитием клинических расстройств.

4.3. Синаптические яды: общие механизмы действия.

Классификация

Синаптическая передача — передача нервного импульса с одного нейрона на другой посредством химического вещества — медиатора. Этот нейрофизиологический механизм реализуется специфическими по строению межнейронными контактами — синапсами.

Морфологически в синапсе выделяют пресинаптическую мембрану (терминаль проксимального нейрона) и постсинаптическую мембрану (участок мембраны дистального нейрона), разделенные синаптической щелью. Пресинаптическая мембрана является электровозбудимой. При поступлении на нее импульса она меняет свою проницаемость и выделяет в щель медиатор. Постсинаптическая мембрана является хемовозбудимой. На ней расположен специфичный для данного медиатора рецептор. При взаимодействии медиатора и рецептора проницаемость постсинаптической мембраны меняется, мембрана генерирует постсинаптический потенциал.

Весь процесс синаптической передачи можно разделить на следующие этапы:

1. Синтез медиатора. Молекула медиатора синтезируется в теле нейрона и транспортируется по системе микротрубочек отростков (аксона или дендритов) в синаптическую терминаль. В терминали осуществляются хранение и «циркуляция» медиатора. Он хранится в двух пулах: свободном пуле и пуле, расположенном в везикулах. «Рабочим» пулом является пул медиатора в везикулах.

2. Выделение медиатора в синаптическую щель. Потенциал действия, достигая пресинаптической мембраны, вызывает перемещение везикул с медиатором к внутренней поверхности пресинаптической мембраны. Высвобождение медиатора происходит путем экзоцитоза. Этот процесс невозможен без участия ионов Ca^{+2} . Согласно наиболее простым гипотезам, Ca^{+2} либо служит для преодоления силы электростатического отталкивания между внутренней поверхностью мембраны клетки и мембраной везикулы, либо активирует фибриллы, сокращение которых «подтягивает» везикулу к мембране.

3. Взаимодействие медиатора с рецептором — ключевой процесс синаптической передачи. На постсинаптической мембране имеется

рецептор — специальная структура, взаимодействующая с молекулой медиатора. В результате этого взаимодействия изменяется ионная проницаемость постсинаптической мембраны — генерируется постсинаптический потенциал. Его амплитуда градуальна, т. е. зависит от количества выделившегося медиатора. Постсинаптический потенциал распространяется и достигает электровозбудимого участка мембраны, где вызывает генерацию потенциала действия.

4. Инактивация медиатора ферментом. Для освобождения рецептора молекула медиатора подвергается биотрансформации (гидролиз, окисление и пр.). Эту функцию выполняет специфический фермент, расположенный на постсинаптической мембране. Инактивированный медиатор освобождает рецептор. В результате ионная проницаемость нормализуется и на постсинаптической мембране вновь устанавливается потенциал покоя.

5. Обратный захват медиатора. Продукты биотрансформации медиатора диффундируют к пресинаптической мембране, происходит их обратный захват в синаптическую терминаль, где осуществляется ресинтез медиатора. Данный механизм препятствует резкому истощению запасов медиатора в терминали, что неизбежно возникало бы, учитывая интенсивность функционирования синапса.

Каждый из этапов синаптической передачи может быть нарушен соответствующими химическими веществами. Вещества, избирательно нарушающие синаптическую передачу, называются синаптическими (синаптотропными, медиаторными) ядами.

Классификация синаптических ядов по механизму действия представлена в табл. 6.

Принципиально все перечисленные механизмы действия синаптических ядов можно разделить на два варианта: усиление активности синапса или снижение его активности вплоть до полной блокады проведения (см. табл. 6).

Конечный эффект воздействия для каждого синаптического яда на целостный нейронный ансамбль зависит от той роли, которую играет данная нейромедиаторная система в механизмах нервной регуляции.

Во-первых, каждому медиатору приписывается доминирующая роль в формировании либо процесса возбуждения, либо торможения. Так, например, ацетилхолин, адреналин, глутамат, аспартат — возбуждающие медиаторы, а ГАМК, глицин — тормозные медиаторы.

Во-вторых, конечный результат зависит от вмешательства в конкретный тип медиаторной системы. Например, ацетилхолин является медиатором и в окончаниях парасимпатических нервов,

Таблица 6

Классификация синаптических ядов

Группы синаптических ядов	Синаптический эффект	Примеры веществ
Ингибиторы синтеза (ресинтеза) медиатора	Литический: истощение запасов медиатора	Гидразины
Ингибиторы аксонального транспорта	Литический: истощение запасов медиатора	Колхицин
Пресинаптические блокаторы высвобождения медиатора	Литический	Ботулотоксин, тетанотоксин
Прямые агонисты (миметики)	Прямой миметический	Никотин, мускарин, барбитураты, бензодиазепины
Прямые антагонисты (литики)	Прямой литический	Атропин, ВЗ, кураре, стрихнин
Ингибиторы синаптических ферментов (непрямые агонисты)	Непрямой миметический	Фосфорорганические соединения (ФОС)
Ингибиторы обратного захвата медиатора	Литический: истощение запасов медиатора	ДЛК (LSD)

регулирующих работу вегетативных органов, и в окончаниях двигательных нервов, подходящих к поперечно-полосатой мускулатуре, и в окончаниях ряда клосток центральной нервной системы. Однако постсинаптические рецепторы в этих синапсах имеют отличия. Эти отличия проявляются при действии на рецептор других веществ. Одни рецепторы получили название М-холинорецепторов, так как чувствительны к яду грибов мухоморов — мускарину. Рецепторы поперечно-полосатых мышц, вегетативных ганглиев получили название Н-холинорецепторов, так как чувствительны к никотину.

Однако *постсинаптические* рецепторы к одному и тому же медиатору принципиально различаются участием в процессах регуляции клеточной активности. Например, уже давно доказано, что ацетилхолин активирует не два вида рецепторов (Н и М), а как минимум шесть: два подтипа Н и четыре подтипа М. Серотонин (5НТ-гидрокситриптамин) активизирует по крайней мере двенадцать подтипов рецепторов (5НТ_{1А}, 5НТ_{1В}, 5НТ_{1D}, 5НТ_{1Е}, 5НТ_{1F}, 5НТ_{2А}, 5НТ_{2С}, 5НТ₃, 5НТ₄, 5НТ₅, 5НТ₆ и 5НТ₇).

Таким образом, суммарное количество типов нейромедиаторных систем гораздо больше, чем количество истинных медиаторов: тип нейромедиаторной системы определяется подтипом постсина-

птического рецептора. Это определяет многообразие конечных эффектов в результате действия медиаторных ядов.

В-третьих, синаптотропные яды различаются способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. В зависимости от этого свойства вещества можно разделить на вещества периферического действия (не способные проникать в мозг) и вещества преимущественно центрального действия (проникающие через гематоэнцефалический барьер). На этом основании эффект будет также определяться местоположением синапсов-мишеней: действие может ограничиваться периферическими нарушениями (например, нарушение нервно-мышечной передачи), а может быть обусловлено преимущественно нарушениями синаптической передачи в нейронных сетях головного и спинного мозга.

Таким образом, *конечный эффект* действия яда на синаптическую передачу будет складываться из сочетания следующих факторов: 1) эффект на уровне синапса: активация или угнетение (блокада) синаптической передачи; 2) роль данного типа тип нейромедиаторной системы в регуляции физиологических функций и процессов; 3) способность проникать через гематоэнцефалический барьер: преимущественно центральное или периферическое действие вещества.

4.4. Классификация нейротоксикантов по эффектам

В современной нейробиологии доминирует парадигма «психосоматического единства», согласно которой функционирование человеческого организма представляет собой единство психической деятельности, двигательной активности и вегетативных процессов. Действие химических веществ (в токсичных дозах) может привести к нарушениям в любой из этих трех «сфер». В зависимости от *эффекта острого нейротоксического действия* нейротоксиканты могут быть условно сгруппированы следующим образом:

- 1) вещества, нарушающие регуляцию двигательной активности;
- 2) психодислептики — вещества, вызывающие психические расстройства;
- 3) физиканты — вещества, вызывающие преимущественно нарушения вегетативных функций.

Следует, разумеется, помнить, что такое деление весьма условно, поскольку воздействие химических веществ вызывает нарушение целостного психосоматического взаимодействия.

4.4.1. Нарушение регуляции двигательной активности

Двигательная активность регулируется по механизму рефлекса. В поперечно-полосатой мускулатуре имеются тонкие G-волокна, степень растяжения которых воспринимается специальными механорецепторами. Импульс поступает в задние рога спинного мозга на вставочные нейроны и по дендритам в вышележащие структуры ЦНС. Со вставочного нейрона импульс передается на мотонейрон передних рогов спинного мозга, который посылает импульс к мышце. Кроме этого, мотонейрон по другому волокну передает информацию на специальные тормозные клетки — клетки Реншоу, которые, возбуждаясь, по механизму отрицательной обратной связи тормозят активность самого мотонейрона. Описанный сегментарный аппарат, расположенный в спинном мозге, находится под сложным нисходящим тормозным контролем вышележащих надсегментарных образований. В регуляции двигательной активности принимают участие мозжечок, красное ядро, черная субстанция, стриопаллидарная система, мотонейроны прецентральной извилины. Все эти структуры, кроме того, и между собой находятся в сложных соподчинительных отношениях. Важно, что нарушение в работе любого из этих образований приводит к нарушению *целенаправленной слитной* двигательной активности.

Возможные варианты расстройств двигательной активности можно разделить условно на две группы: насильственное увеличение мышечных сокращений вплоть до формирования генерализованного судорожного синдрома и, наоборот, постепенная «утрата» мышечных сокращений — так называемое паралитическое действие. Между этими полюсами можно выделить «промежуточные» эффекты: нарушение слитности двигательного акта. Соответственно перечисленным токсическим эффектам строится классификация веществ, нарушающих двигательную активность (табл. 7).

Выделяют следующие группы веществ:

- 1) конвульсанты — вещества, способные вызвать судорожный синдром;
- 2) треморогены — вещества, нарушающие слитность двигательного акта в результате тремора (дрожания);
- 3) вещества «паралитического» действия — вещества, в токсических дозах приводящие к полной утрате нервно-мышечного проведения, что проявляется параличом различных групп мышц;
- 4) иммобилизаны — специальные производные общих анестетиков, вызывающие «диссоциацию» активности различных зон

Таблица 7

Классификация веществ, нарушающих двигательную активность (веществ «нервно-паралитического» действия)

Тактические группы	Конвульсанты (судорожные агенты)	Группы (классы) веществ, нарушающих двигательную активность	Примеры веществ
Смертельного действия		Действующие на холинергическую систему	Ингибиторы холинэстеразы Прямые Н-холинномиметики
		Действующие на ГАМК-ергическую систему	Ингибиторы синтеза ГАМК Блокаторы пресинаптического высвобождения ГАМК
		Действующие на глицинергические структуры	ГАМК-литики Антагонисты глициновых рецепторов
	Вещества «паралитического» действия	Действующие на систему возбуждающих аминокислот (глутамат, аспаргат)	Агонисты NMDA-рецепторов
		Действующие на холинергическую систему	Блокаторы пресинаптического высвобождения ацетилхолина Прямые Н-холинолитики
		Ингибиторы Na-каналов	Курапе Петротококсин, сакситоксин
Временно выводящие из строя	Треморогены	Ингибиторы ионных ворот	Баграхоксин
	«Имобилизаны»		Окситреморин Производные фентанилов: суфентанил, карфентанил, лофентанил

коры, что субъективно воспринимается как «утрата схемы тела», и целенаправленная двигательная активность становится невозможной.

Наиболее тяжелым расстройством регуляции двигательной активности является судорожный синдром — некоординированные сокращения различных мышечных групп. Судорожный синдром формируется при действии специфических судорожных агентов (конвульсантов) — веществ, для которых данный синдром является ведущим в клинике поражения. По механизму действия конвульсанты могут быть принципиально разделены на две группы: вещества, активизирующие процессы возбуждения, и вещества, нарушающие тормозные процессы. Кроме ацетилхолина к возбуждающим нейромедиаторам относят аминокислоты глутамат и аспартат. Основными тормозными нейромедиаторами выступают ГАМК и глицин.

Следует помнить, что судорожный синдром — одна из неспецифических универсальных реакций ЦНС на повреждающее воздействие. Судороги могут возникнуть при быстро развившейся глубокой гипоксии нейронов, вызванной, например, токсикантами общеядовитого действия (угарный газ, цианиды).

Вещества, оказывающие «паралитическое» действие, в терминальной (заключительной) стадии острого отравления вызывают паралич дыхательной мускулатуры (диафрагмы и межреберных мышц), что приводит к тяжелой гипоксии — асфиксии, которая и является причиной смерти.

4.4.2. Психические расстройства. Психодиспептики

Психика человека представляет собой высшую форму отражения. Базовыми психическими функциями считаются восприятие, сознание, память, внимание, мышление, эмоции. В своей совокупности психические функции обеспечивают адекватность психического реагирования человека на постоянно меняющиеся социально и биологически значимые условия внешней среды.

При действии веществ, обладающих нейротоксичностью, нормальное (адекватное) протекание психических процессов может утрачиваться. *Вещества, способные уже в малых дозах нарушать психическую деятельность, называются психодиспептиками, или психотомиметиками (вызывающими состояние, подобное психозу), или просто психотропными веществами.*

Нейрофизиологическим фундаментом психики является интегративная работа ЦНС, информация в которой передается посредством генерации и передачи нервных импульсов. Как мы уже выяс-

нили, процессы биоэлектротрогенеза могут быть либо активированы, либо угнетены. Поэтому действие психотропных веществ можно разделить на психостимулирующее и на седативно-гипнотическое. Однако в результате токсического поражения ЦНС могут развиваться не только угнетение или стимуляция ее активности, но также и специфические «особые состояния сознания».

Таким образом, в зависимости от вида нарушения психических функций психотропные вещества могут быть разделены на следующие группы:

1) психолептики (депримирующие агенты) — вещества, вызывающие угнетение, депривацию активности ЦНС, что проявляется синдромами выключения сознания (сомнолencia, оглушение, кома);

2) психоаналептики — вещества, стимулирующие психическую активность;

3) психодислептики (психотомиметики) — вещества, специфически *изменяющие* психические функции, что приводит к утрате адекватности психического реагирования, т. е. формируются состояния, подобные психотическому (отсюда синоним — психотомиметическое действие).

В основу приведенной систематизации положена классификация эффектов психотропных веществ, предложенная J. De Lay и P. Deniker (1959 г.). Эта простая систематизация является одной из первых, а большая часть классификаций, предложенных другими авторами, как правило, ее повторяют.

Тем не менее следует иметь в виду, что данная систематика была предложена для фармакологических препаратов, действующих в терапевтических дозах. Говоря о токсическом действии, следует признать, что практически все психотропные вещества при отравлении вызывают психодислептический эффект.

Психодислептическое (психотомиметическое) действие — избирательное нарушение психических функций (сознания, мышления, эмоций, восприятия) в результате *острого отравления* психотропным (нейротоксичным) веществом.

Классификация психодислептиков строится в зависимости от *преимущественного нарушения* определенной психической функции: восприятия, эмоций, мышления, уровня сознания. Психодислептики могут быть разделены на несколько групп (табл. 8):

1) эйфориогены — вещества, вызывающие чрезмерно высокие неадекватные положительные эмоции (эйфорию);

2) галлюциногены и иллюзиогены — вещества, вызывающие расстройства восприятия (иллюзии — *ошибочное восприятие реально*

Таблица 8

**Классификация веществ психодислептического действия
(психотропных веществ)**

Группы психотропных веществ	Психопатологическая симптоматика*	Примеры веществ
Психолептики (вещества седативно-гипнотического действия)	Синдромы выключения сознания: оглушение, сомноленция, сопор, кома	Этанол, опиаты, бензодиазепины, барбитураты
Галлюциногены, иллюзиогены	Простые и сложные иллюзии, сложные зрительные и слуховые галлюцинации	ДЛК, амфетамин, мескалин, фенциклидин, псилоцибин, кетамин
Делириогены	Делирий: состояние с устрашающими галлюцинациями, критика к которым полностью отсутствует, что обуславливает агрессивное поведение больного	Атропин, скополамин, ВЗ
Эйфориогены	Эйфория, простые и сложные галлюцинации, психомоторное возбуждение	Кокаин, опиаты, каннабиноиды
Вещества, вызывающие «депрессию»	Немотивированное снижение настроения, депрессивные переживания (опасность аутоагрессии)	—
«Амнестические» агенты	Ретроградная и (или) антероградная амнезия	—

Примечание: * в таблице приведены синдромы (симптомокомплексы), наиболее часто наблюдающиеся в периоде развернутых клинических проявлений среднетяжелых отравлений.

существующих объектов; галлюцинации — мнимое восприятие несуществующих объектов);

4) делириогены — вещества, формирующие делирий (синдром помрачения сознания, характеризующийся развитием истинных сценopodobных галлюцинаций, которые полностью обуславливают поведение больного);

5) психолептики (вещества седативно-гипнотического действия, депримирующие агенты) — нейротоксиканты, вызывающие дозозависимое угнетение сознания: сонливость — оглушение — сопор — кома.

Психические расстройства при воздействии психотропных веществ в токсической дозе, как правило, развиваются в определенной форме, с определенной последовательностью и направленностью изменений. Это заставляет говорить не об изолированных нарушениях какой-либо психической функции (сознания, восприятия, эмоций), а о целостном психопатологическом комплексе — об *интоксикационном психозе*. Картина психоза во многом обусловлена специфическим механизмом действия психотропного вещества. Но эта специфика сохраняется только при среднетяжелых отравлениях.

Однако следует иметь в виду, что приведенное деление психотропных эффектов и деление нейротоксикантов весьма условно. Только при отравлениях средней степени тяжести можно достаточно надежно выделить изолированные нарушения психических функций. Для всех нейротоксикантов тяжелое и особенно крайне тяжелое отравление характеризуется состоянием глубокого угнетения сознания. Такой синдром носит название «кома» — глубокое угнетение ЦНС, которое может быть образно описано как «непробуждение». Человек в таком состоянии абсолютно не реагирует на любые внешние стимулы, даже на интенсивное болевое воздействие. Типичными примерами служат острые отравления этанолом и опиатами. Легкие степени отравлений характеризуются эйфорией и двигательной расторможенностью. Среднетяжелые отравления — сонливостью и оглушением. Тяжелое отравление проявляется коматозной формой. Смерть развивается при угнетении активности сосудодвигательного и дыхательного центров продолговатого мозга.

4.4.3. Вегетативные нарушения. Физиканты

Для целого ряда веществ избирательное нарушение вегетативных функций является преимущественным действием. В военной и экстремальной токсикологии такие вещества носят название физикантов. Среди известных к настоящему времени физикантов, которые могут вызвать массовые поражения населения, можно условно выделить следующие группы:

- 1) эметики — вещества, вызывающие рвоту;
- 2) диарейные агенты;
- 3) вещества, нарушающие регуляцию сосудистого тонуса (вещества, вызывающие коллапс).

Вегетативные нарушения сопровождают острые отравления практически любым нейротоксиантом: как обладающим преимущественно психотропным действием, так и нарушающим регуляцию двигательной активности. Например, для классических судорожных агентов, какими являются ФОС, характерно развитие тяжелейшего вегетативного холиномиметического синдрома, который существенно усугубляет гипоксию. Клиника отравлений психотомиметиками складывается из центрального психодислептического действия и периферического вегетативного синдрома. Так, для атропина характерен вегетативный холинолитический синдром, который может быть причиной критических состояний (гипертермии, тяжелых нарушений сердечного ритма).

Исходя из функций различных медиаторных систем можно выделить несколько вариантов вегетативных (медиаторных) синдромов, которые лежат в основе механизма действия нейротоксичных веществ при острых отравлениях:

1. Холинергический (холиномиметический) синдром: резкий миоз на фоне гипергидроза кожных покровов, падение показателей гемодинамики, бронхоспазм, бронхорея, спастическое сокращение мускулатуры кишечника, гиперсекреция пищеварительных желез.

2. Антихолинергический (холинолитический) синдром: мидриаз, резкая сухость и гиперемия кожных покровов, умеренный подъем артериального давления, брадикардия, нарушения сердечного ритма, гипертермия.

3. Адренергический синдром: резкое увеличение частоты сердечных сокращений, подъем артериального давления, мидриаз, бледность кожных покровов.

4. Симпатолитический синдром: резкое снижение параметров гемодинамики, при этом незначительно сужен зрачок, кожа и слизистые практически нормальной окраски.

ГЛАВА 5

ЧАСТНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ ВЕЩЕСТВ НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

5.1. Фосфорорганические соединения

Из всех этапов передачи нервного импульса в холинергическом синапсе наиболее уязвимыми для действия высокотоксичных веществ являются этапы выделения ацетилхолина в синаптическую щель, взаимодействия с холинорецепторами и его разрушения ацетилхолинэстеразой. Перевозбуждение центральных холинергических механизмов приводит к развитию судорожного синдрома. Наибольшей активностью в этом плане обладают ингибиторы ацетилхолинэстеразы, способные проникать через гематоэнцефалический барьер. К таким веществам относятся органические соединения пятивалентного фосфора — **фосфорорганические соединения (ФОС)**.

Впервые ФОС синтезированы Тенаром в 1846 г. Значительный вклад в изучение данных соединений внес профессор Казанского университета А.Е. Арбузов, открывший в 1905 г. новый метод получения эфиров алкилфосфиновых кислот, который был назван «перегруппировкой Арбузова». Высокую биологическую активность ФОС впервые отметили в 1932 г. приват-доцент Берлинского университета В. Ланге и его ученица Г. Крюгер, синтезировавшие диэтил- и диметилфторфосфаты. Они установили, что вдыхание паров эфиров монофторфосфорной кислоты даже в малых концентрациях быстро приводит к приступам удушья, нарушению зрения и помрачению сознания. Дальнейшие исследования ФОС в Германии стали проводиться под руководством Гердхарда Шрадера. Были синтезированы и изучены более 2 тыс. соединений, среди которых сразу была выделены группа высокотоксичных веществ: табун, зарин, зоман. При соблюдении строжайшей секретности были созданы условия

для массового изготовления химических боеприпасов, снабженных табуном, а позднее и заринном. В 1942 г. было завершено строительство автоматической линии по производству табуна в Дихернфурте на Одере, где до конца Второй мировой войны было изготовлено около 10 тыс. т табуна и зарины. В конце войны все германские промышленные и научные архивы, касающиеся разработки ФОВ, попали в руки союзников.

Новое поколение ФОВ — фосфорилтиохолины — было впервые синтезировано и изучено Таммелином в Шведском исследовательском институте национальной обороны в середине 1950-х гг. Эти вещества получили название VX (Ви-газы) или «яды Таммелина». Эта группа ФОВ отличается высокой токсичностью, стойкостью, способностью легко преодолевать кожные барьеры.

5.1.1. Возможные причины массовых поражений ФОС

ФОС относятся к токсичным веществам, представляющим опасность массовых поражений населения при ЧС или ведении боевых действий. Во-первых, в эту группу входят фосфорорганические отравляющие вещества (ФОВ) — основа химического оружия любой страны, им обладающей. Это наиболее токсичные ОВ, принятые на вооружение армиями ряда стран. В качестве боевых отравляющих веществ используются зарин, зоман, вещества типа VX.

Во-вторых, ФОС — большой класс химических веществ, многие из которых нашли практическое применение в различных областях человеческой деятельности. При разрушении (в том числе целенаправленном) предприятий по их изготовлению могут возникнуть очаги массовых поражений.

В-третьих, ФОС в силу своей высокой токсичности и опасности являются потенциальными агентами, которые могут использоваться с террористическими целями. Так, в марте 1995 г. члены религиозной секты Аум Синрикё применили в токийском метро газ типа ФОВ. В результате террористического акта погибло 12 человек, пострадало 10 тыс. человек.

В-четвертых, фосфорорганические соединения — это широко используемые в быту инсектициды: карбофос, дихлофос, байгон и др. Постоянно возникают случаи острых отравлений ФОС, которые протекают очень тяжело.

В-пятых, ФОС обладают выраженным психотропным действием, что является основой некоторых видов токсикоманий.

Таким образом, группа ФОС — актуальные для экстремальной токсикологии вещества.

5.1.2. Физико-химические свойства

Большинство ФОС в нормальных условиях — бесцветные жидкости, обладают слабым фруктовым запахом. Хорошо растворимы в жирах, плохо растворимы в воде. ФОС хорошо сорбируются пористыми материалами без потери токсичности.

ФОС являются производными кислот пятивалентного фосфора. Общая формула этих соединений предложена Шрадером (рис. 8). В молекуле ФОС группа $P=O$ поляризована за счет смещения электронных облаков (рис. 8). Атом фосфора становится электрофильным, что имеет принципиальное значение для механизма действия ФОС.

Среди реакций, в которые могут вступать ФОС, особое значение имеют реакции фосфорилирования, гидролиза и окисления. Эти реакции обуславливают механизм токсического действия, биотрансформацию данных токсикантов в организме, а также некоторые принципы дегазации и антидотной терапии.

ФОС фосфорилируют аминокислоты. В организме фосфорилированные таким образом ферменты теряют свою активность. Основу механизма токсического действия ФОС составляет фосфорилирование холинэстеразы на постсинаптической мембране холинергических синапсов нервной системы.

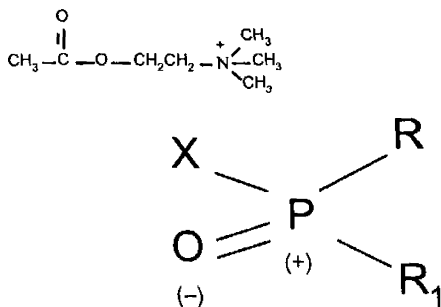


Рис. 8. Формула Шрадера: общая структурная формула ФОС как производных кислот пятивалентного фосфора:

X — ацильный радикал, галоген; R, R₁ — радикалы.
В верхней части рисунка — молекула ацетилхолина

Все ФОС хорошо подвергаются гидролизу с образованием нетоксичных продуктов. Данная реакция значительно ускоряется в присутствии щелочей, поэтому для дегазации этих ОВ используют растворы, содержащие щелочи (KOH, NaOH), аммиак. Особенно эффективно кипячение в щелочных растворах, используемое, например, для дегазации обмундирования, зараженного заринном или зоманом.

Некоторые ФОС подвержены процессу летального синтеза. Биоокисление ферментами печени тионовых соединений (фосфотрионатов) ведет к образованию более токсичных веществ — токсификации ксенобиотика. Примером такого «летального синтеза» может служить превращение в организме паратиона в высокотоксичный параоксон.

5.1.3. Токсикокинетика. Токсикодинамика

Токсикокинетика. ФОС могут проникать в организм через кожу, ингаляционно, через желудочно-кишечный тракт. При применении ФОВ в виде аэрозоля основным путем поступления является ингаляционный, однако возможно попадание яда в организм через кожу и слизистые оболочки. Следовательно, в очаге поражения должны применяться не только фильтрующий противогаз, но и средства защиты кожи.

В патогенезе интоксикаций ФОС ведущее место занимают нарушения функций ЦНС. Поэтому способность яда проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) во многом будет определять характер и выраженность этих нарушений. Большинство ФОС имеют высокий коэффициент распределения в системе «масло—вода» (коэффициент Овертона—Мейера), быстро преодолевают ГЭБ и угнетают ацетилхолинэстеразу мозга.

Токсикодинамика. Систематизированное описание всех вариантов токсического действия ФОС осуществил основоположник современной военной токсикологии Николай Васильевич Саватеев (1921—2008).

Основные механизмы токсического действия ФОС представлены в табл. 9.

Антихолинэстеразное действие ФОС основано на их способности фосфорилировать аминокислоту серин, входящую в активный центр холинэстеразы холинэргических синапсов (рис. 9).

«Сродство» ФОС к холинэстеразе необычайно высоко и проявляется уже при концентрациях яда порядка 10^{-10} — 10^{-11} М, т. е. в наномолярном диапазоне. При взаимодействии ФОС с холинэстеразой

Основные механизмы токсического действия ФОС

1. АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- 1.1. Конкурентное необратимое угнетение активности холинэстеразы
- 1.2. «Старение» холинэстеразы — необратимые конформационные изменения белковой молекулы

2. ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЕ НЕАНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- 2.1. Прямое холиномиметическое действие (преимущественно на М-холинорецепторы)
- 2.2. Холиносенсibiliзирующее действие — повышение чувствительности преимущественно М-холинорецепторов к ацетилхолину
- 2.3. Холинолитическое действие (преимущественно для Н-холинорецепторов)

3. НЕХОЛИНЕРГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- 3.1. Нарушение межмедиаторного баланса, приводящие к нарушениям в нехолинергических медиаторных системах мозга
- 3.2. Опосредованное мембранотоксическое действие
- 3.3. Иммуносупрессивное действие

на первой стадии образуется фермент-ингибиторный комплекс (фермент-ФОС). При этом каталитическая активность фермента теряется. Впоследствии происходит фосфорилирование фермента. Оно заключается в формировании ковалентной связи между фосфором и гидроксилом серина. Осуществление такой атаки становится возможным вследствие формирования на атоме фосфора дефицита электронов и некоторого положительного заряда. Величина положительного заряда при атоме фосфора была определена количественно. Оказалось, что этот показатель коррелирует с антихолинэстеразной активностью изученных соединений. Образовавшийся комплекс отличается высокой прочностью: дефосфорилирование происходит очень медленно.

Инактивация холинэстеразы более выражена у ФОС, имеющих в своей молекуле четвертичный атом азота (например, VX). Предполагается, что катионная группировка яда за счет кулоновского взаимодействия сорбируется на анионном центре холинэстеразы по аналогии с ацетилхолином. Такие соединения иногда называют бифункциональными ингибиторами холинэстераз.

В процессе ингибирования холинэстеразы ФОС возможность реактивации фермента убывает пропорционально времени угнетения. Это явление носит название «старение холинэстеразы». Счи-

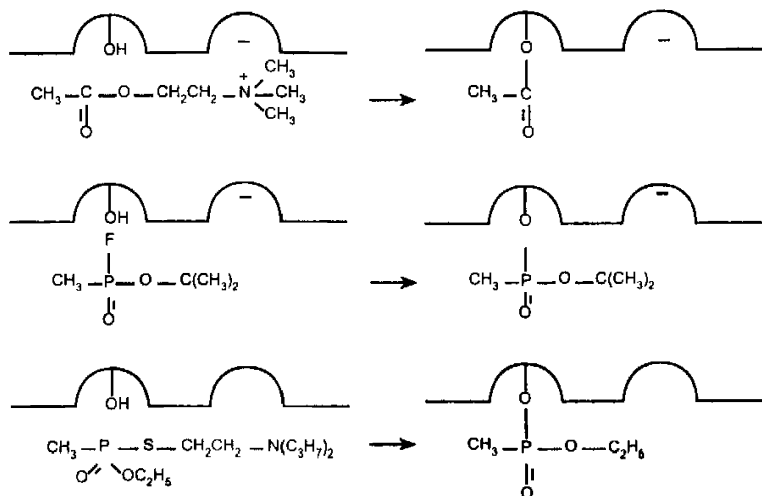


Рис. 9. Схема взаимодействия ацетилхолинэстеразы с ацетилхолином (верхний рисунок), заринум (средний рисунок), фосфорилтиохолом (нижний рисунок) (по Саватееву Н.В., 1987)

тается, что в процессе старения происходят конформационные изменения молекулы фермента, исключающие как спонтанную, так и индуцированную реактивацию фермента. Активность восстанавливается пропорционально ресинтезу фермента *de-novo*.

Холинергические неантихолинэстеразные эффекты могут быть связаны со способностью ФОС фосфорилировать активные участки холинорецептора, поскольку и ацетилхолинэстераза и холинорецепторы взаимодействуют с одним и тем же субстратом — ацетилхолином. Холинорецепторы, как и ацетилхолинэстераза, могут стать мишенью для ФОС. В соответствии с общепринятыми представлениями вариантами неантихолинэстеразного действия ФОС являются холиносенсибилизирующее, холиномиметическое и холинолитическое действия. Считается, что прямое холиномиметическое действие характерно для М-холинорецепторов. Холиносенсибилизирующее действие — повышение чувствительности М-холинорецепторов к ацетилхолину — также приводит к холиномиметическому действию. Холинолитическое действие считается характерным для нервно-мышечной передачи, т. е. для Н-холинорецепторов. Между холиномиметическим и холинолитическим действием ФОС на рецепторы противоре-

чие кажущееся. Образно можно сравнить рецептор с клавишей. Но рецептор — это клавиша пианино, а не клавиша органа. Длительное «давление» на клавишу не дает длительного звучания, звук постепенно гаснет, но рецептор остается оккупированным и не способен отвечать на действие ацетилхолина. Миметическое действие сменяется литическим.

Нехолинергические эффекты антихолинэстеразных ядов.

Нарушения нехолинергических нейромедиаторных систем. Дисфункция холинергических нейромедиаторных систем, несомненно, основа патогенетических нарушений, сопровождающих интоксикацию антихолинэстеразными ядами. Однако при воздействии ингибиторов холинэстеразы наблюдаются значительные изменения в нехолинергических медиаторных системах. Эти изменения возникают как результат нарушения межмедиаторного баланса прежде всего в ЦНС. Воздействие ФОС сопровождается нарушениями содержания в мозге норадреналина, дофамина, серотонина, нейромедиаторных аминокислот, ГАМК, нейропептидов.

ФОС изменяют активность ряда ферментов: трипсина, тромбина, липазы, альдолазы, нейротоксической эстеразы, АТФ-азы и др. Интоксикация ФОС сопровождается усилением перекисного окисления липидов мембран, что обуславливает опосредованное (непрямое) *мембранотоксическое действие* антихолинэстеразных ядов.

Отравления ФОС нередко сопровождаются инфекционными осложнениями: пневмониями, ангинами, ОРЗ, бронхитами и т. д. Это свидетельствует о выраженном *угнетении иммунитета*. Возможной причиной этого является ингибирование эстераз иммунокомпетентных клеток.

Итак, анализ механизмов токсического действия антихолинэстеразных ядов показывает, что основным механизмом, безусловно, является ингибирование ацетилхолинэстеразы синапсов. По мере ингибирования активности ацетилхолинэстеразы во всех холинергических синапсах начинает накапливаться ацетилхолин. Это приводит к возбуждению постсинаптических М- и Н-холинергических структур. Соответственно выделяют мускарино- и никотиноподобное действие ФОС. При этом М-холиномиметическое действие определяется преимущественно антихолинэстеразным эффектом ядов (непрямое холиномиметическое действие), а Н-холиномиметическое — сенсibilизацией Н-холинорецепторов (табл. 10). Однако при купировании проявлений острейшего и острого периодов интоксикации все большее

Таблица 10

Периферические и центральные эффекты антихолинэстеразных ядов**I. Периферические мускариноподобные эффекты:**

- бронхоспазм
- бронхорея
- брадикардия
- саливация
- усиление моторной и секреторной функции ЖКТ
- миоз, спазм аккомодации
- усиление потоотделения

II. Периферические никотиноподобные эффекты:

- мышечные подергивания
- параличи — в подостром периоде (развитие нервно-мышечного блока)

III. Центральные мускариноподобные эффекты:

- судорожный синдром
- гипокинезия и каталепсия
- тремор (возбуждение Н-холинергических структур лимбической системы мозга)
- нарушения сознания (психоз — при средней степени тяжести, кома — при тяжелых отравлениях)

значение приобретают нарушения структуры биологических мембран, изменения межмедиаторных взаимоотношений. Учет перечисленных изменений необходим для совершенствования методов профилактики и лечения острых поражений антихолинэстеразными ядами.

5.1.4. Патогенез острого отравления

Учитывая, что патогенез интоксикации ФОС складывается из влияния этих ядов на органы и системы, рассмотрим нарушения основных функциональных систем организма.

Влияние ФОС на центральную нервную систему. Ингибирование ацетилхолинэстеразы и накопление ацетилхолина приводят к быстрому изменению функционального состояния холинергических систем. Это состояние может быть образно описано как «интоксикация эндогенным ацетилхолином». Клинические проявления отравления зависят от дозы ФОС и, следовательно, от степени тяжести отравления. При легких отравлениях возникают лишь некоторые изменения психических функций: эмоциональная неустойчивость, беспокойство, возбуждение, тремор. При тяжелых отравлениях развиваются генерализованные клонико-тонические судороги на фоне полного угнетения сознания — комы. Судороги при интоксикации

ФОС носят центральный генез: они обусловлены нарушениями в холинергических механизмах ЦНС. В развитии судорог важную роль играет стрио-паллидо-нигральная система, ретикулярная формация ствола мозга, а также нисходящие полисинаптические пути спинного мозга.

Влияние ФОС на систему дыхания. Поражение органов дыхания занимает важное место в патогенезе интоксикаций ФОС. Причиной нарушения внешнего дыхания выступают обструкция трахеобронхиального дерева в результате тотального бронхоспазма и обильной бронхореи. Обструктивные нарушения бронхолегочной проводимости развиваются вследствие действия накапливающегося ацетилхолина на М-холинорецепторы гладких мышц бронхов (непрямое М-холиномиметическое действие ФОС). Действие ФОС на систему внешнего дыхания приводит к формированию гипоксической гипоксии.

Интоксикация антихолинэстеразными ядами нередко сопровождается расстройствами со стороны дыхательной мускулатуры, в первую очередь снижением интенсивности сокращений межреберных мышц и диафрагмы. При отравлениях тяжелой степени возможно полное прекращение дыхательных движений (периферический паралич дыхания). Блок связан с Н-холинолитическим действием ФОС.

Влияние ФОС на сердечно-сосудистую систему. Изменения функции сердечно-сосудистой системы при поражениях ФОС нередко приобретают фатальный характер. Причины нарушений связаны с воздействием ядов на регуляторные структуры, сосуды и сердце. Наиболее характерные проявления действия антихолинэстеразных веществ на сердце — брадикардия и снижение силы сокращений. Указанные нарушения укладываются в картину возбуждения блуждающего нерва и объясняются в основном антихолинэстеразным действием ядов. Изменения артериального давления у отравленных носят фазный характер: в начальный период поражения возникает довольно устойчивая компенсаторная гипертензивная реакция, однако механизмы компенсации, особенно в условиях тяжелой гипоксии, быстро истощаются, что обуславливает развитие гипотонии. В условиях сниженного сердечного выброса и гипотонии гипоксия становится смешанной: гипоксической (обструктивные нарушения) и циркуляторной (гипотензия и брадикардия).

Влияние ФОС на желудочно-кишечный тракт. В результате М-холиномиметического действия существенно возрастает интенсивность моторики желудочно-кишечного тракта, усиливается

секреция желез. Возникают тошнота, рвота, другие диспептические расстройства. При сверхтяжелом отравлении на вскрытии можно видеть картину так называемого четкообразного кишечника в результате спазма циркулярной мускулатуры.

Влияние ФОС на зрение. При местной аппликации, при резорбтивном действии в достаточных дозах ФОС вызывает миоз (сужение зрачка) в результате сокращения круговой мышцы радужки. Выраженное сужение зрачка («булавочная головка») — патогномоничный симптом для поражения ФОС, поскольку практически все бессознательные состояния сопровождаются расширением зрачка в результате гипоксии. Спастическое сокращение цилиарной мышцы глаза приводит к спазму аккомодации: ближайшая точка ясного видения устанавливается на уровне 1–3 см. Сужение диаметра зрачка, неадекватное уровню освещенности, спазм аккомодации (невозможность видеть вдаль) субъективно воспринимаются как «потемнение в глазах», «туман», «слепота». Сокращения мышц глаза сопровождается также интенсивными болевыми ощущениями: резь в глазах, головная боль. Все это оказывает на пострадавших мощное психотравмирующее действие.

5.1.5. Клиническая картина

Разнообразие патогенетических механизмов токсического действия ФОВ определяет и разнообразие клинической картины отравления как по сочетанию симптомов, так и по степени их выраженности.

Выделяют три степени тяжести отравления: легкую, среднетяжелую и тяжелую. При *легкой степени* тяжести клиническая картина во многом зависит от пути поступления ФОС в организм. Условно выделяют следующие клинические формы: миотическую, бронхоспастическую (при ингаляционном или перкутанном пути), энтеритную (при алиментарном поступлении), психотическую (возможна при любом пути поступления). При *накожном* воздействии могут отмечаться местные симптомы в виде гипергидроза и миофибрилляций.

При отравлении *средней степени тяжести* возникают приступы удушья, подобные тяжелым приступам бронхиальной астмы. Зрачки резко сужены. Обильное слюноотечение, неоднократная рвота. Наблюдаются фибриллярные подергивания различных групп мышц. Сознание чаще сохранено, но больные находятся в состоянии беспокойства, страха, раздражительны, иногда — агрессивны. Кожа влажная.

Тяжелые отравления характеризуются в первую очередь судорожным синдромом: периодически возникают генерализованные клонико-тонические судороги, а в междудорожном периоде — подергивания отдельных групп мышц. Сознание у пораженных, как правило, полностью утрачено. Зрачки сужены. Дыхание дезорганизовано из-за мощного бронхоспазма. Дыхание шумное, клочковатое, обилие сухих свистящих хрипов в легких. Частота дыхания 30 и более в минуту. Обильная бронхорея и саливация приводят к образованию пенистой жидкости, которая выделяется изо рта и носа. Кожа влажная, цианоз. Судорожные эпизоды приводят к углублению гипоксии за счет дезорганизации дыхательного акта. Смешанная гипоксия является причиной смерти.

Течение интоксикации стремительное, особенно в случае ингаляционного воздействия. Скрытый период очень короткий — минуты. Пострадавший быстро теряет сознание, появляются обильные пенистые выделения изо рта и носа, свистящее (хриплое) дыхание и распространенные судороги крупных мышц (конечности, спина).

Судьба пострадавшего решается в течение первого часа интоксикации. Сохранение жизни, отчетливый положительный эффект от введения антидотов являются благоприятными прогностическими признаками. В случае чрескожного поступления яда в организм течение интоксикации менее стремительное, скрытый период может достигать десятков минут, а дальнейшее течение может быть более затяжным.

5.1.6. Обоснование антидотной терапии

Холинолитики как антидоты ФОС. Ингибирование ацетилхолинэстеразы, развивающееся при отравлении ФОС, приводит к накоплению ацетилхолина в холинэргических синапсах («интоксикация эндогенным ацетилхолином»). Такое действие ФОС может быть описано как не прямое холиномиметическое действие. Поэтому при интоксикации ФОС с целью лечения должны использоваться холинолитики. Холинолитики (антихолинэргические средства) являются физиологическими антагонистами ФОС в действии на холинэргические синапсы. Они связываются с постсинаптическими рецепторами, защищая их от гиперактивации ацетилхолином, накапливающимся в избытке в синаптической щели.

Как известно, вещества имеют неодинаковую способность проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Поэтому все холинолитики подразделяются на «центральные», проникающие через ГЭБ: амизил, тропацин и др., и периферические, не проникающие

через ГЭБ. Неодинаково и сродство холинолитиков к рецепторам разных типов. По этому показателю антихолинэргические препараты, как известно, разделяют на М-холинолитики (атропин, скополамин, метацин и др.) и Н-холинолитики (пентамин, бензогексоний, мекамиламин и др.).

Принципы антидотной терапии холинолитиками отравлений ФОС:

1. Использование многокомпонентных рецептов. Холинолитики различных групп не являются полными антагонистами ФОС, так как, блокируя лишь определенный тип рецепторов, устраняют эффекты, инициируемые возбуждением только рецепторов этого типа. Поэтому должны использоваться многокомпонентные рецепты, состоящие из холинолитиков различных групп (центральных и периферических, М- и Н-холинолитиков).

2. Использование доз, превышающих максимально разрешенные. При тяжелом отравлении в условиях гипоксии чувствительность к холинолитикам резко снижается. Для получения антидотного эффекта препараты следует вводить в дозах, во много раз превосходящих фармакопейные. Атропин вводят до появления признаков переатропинизации: сухость и гиперемия кожных покровов, прекращение саливации, расширение зрачка, тахикардия.

3. Частое повторное введение холинолитиков. Продолжительность действия холинолитиков в организме на фоне тяжелой интоксикации ФОС резко сокращается и составляет не более 1–3 ч. Это делает необходимым повторное назначение холинолитиков при отравлениях.

Антидоты само- и взаимопомощи представляют собой комплексные рецепты, состоящие из центральных и периферических холинолитиков. Эти препараты должны быть использованы максимально быстро с момента отравления (поражения), поэтому в угрожаемый период они выдаются населению или санитарным дружинникам. Антидоты первой помощи изготавливаются в виде шприца-тюбика объемом 1,0 мл. Пострадавший вводит себе содержимое самостоятельно в большие мышечные массивы (бедро, плечо, ягодица) при появлении первых признаков отравления ФОС.

Врачебным антидотом (препаратом, который может применять только врач) в течение длительного времени является атропин. Будучи М-холинолитиком преимущественно периферического действия, атропин устраняет такие проявления интоксикации, как

бронхоспазм, бронхорея, брадикардия, рвота, диарея, гиперсаливация и пр. Атропин обладает слабой противосудорожной активностью.

Доза атропина определяется по клиническим показаниям. Уже при легкой интоксикации вещество вводят внутримышечно в дозе 2 мг (т. е. доза превышает максимально разрешенную фармакопейную дозу в 1 мг). При отравлении средней степени тяжести внутримышечно вводят 4 мг атропина, а затем каждые 10 мин по 2 мг вещества до полного исчезновения симптоматики и появления признаков легкой переатропинизации. Тяжело пораженному ФОС вводят внутривенно (или внутримышечно) 4–6 мг атропина, а затем через каждые 5–10 мин по 2 мг. В течение первых суток может потребоваться до 100 мг и более атропина.

Введение атропина лицам без поражения ФОС сопровождается тяжелым отравлением. Для максимально быстрого оказания помощи пораженным должны использоваться антидоты первой помощи: рецептуры, достаточно эффективные, но и относительно безопасные при неадекватном ошибочном использовании. К таким препаратам относятся афин, будаксим, тарен. Тарен — комплексный препарат на основе холинолитиков и обратимого ингибитора холинэстеразы. Тарен расположен в аптечке индивидуальной АИ-2.

Реактиваторы холинэстеразы — фармакологические вещества, восстанавливающие каталитическую активность холинэстеразы, ингибированную ФОС. Реактиваторы холинэстеразы являются биохимическими антогонистами ФОС. К числу наиболее известных реактиваторов холинэстеразы относятся карбоксим, пралидоксим, дипиридоксим, токсогонин.

Биохимический механизм процесса реактивации холинэстеразы (Е) схематично представлен на рис. 10.

В результате нуклеофильной атаки оксимной группы на фосфорилированный энзим разрывается ковалентная связь между атомом фосфора ФОС с кислородом серина активного центра холинэстеразы и образуется новое соединение — фосфорилированный оксим и свободный энзим.

Помимо свойства дефосфорилировать холинэстеразу и восстанавливать ее активность реактиваторы обладают другими механизмами: 1) способны оказывать десенсибилизирующее действие на холинорецепторы и восстанавливать их функцию; 2) способны нейтрализовать ФОС, циркулирующие в крови.

Под влиянием реактиваторов холинэстеразы ускоряется восстановление сознания у пораженных, ослабляется выраженность бронхоспазма, спазма кишечника, ослабляются или прекращаются

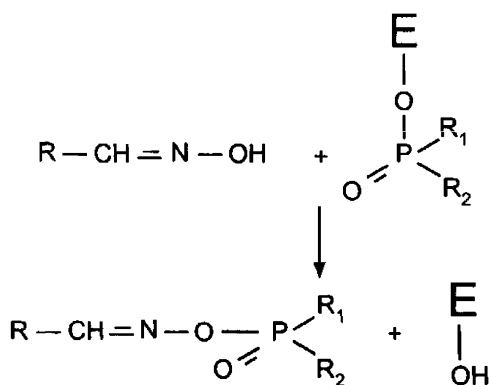


Рис. 10. Дефосфорилирование холинэстеразы с помощью оксима (по Куценко С.А., 2004)

фибриллярные мышечные подергивания, предупреждается развитие мышечной слабости и восстанавливается деятельность дыхательной мускулатуры, что, в свою очередь, приводит к ослаблению гипоксии.

При лечении острых отравлений ФОС реактиваторы холинэстеразы применяются в сочетании с холинолитическими веществами.

Симптоматические и патогенетические средства. Необходимость применения средств симптоматической и патогенетической терапии определяется прежде всего тем, что среди противоядий не существует «абсолютного» антагониста ФОС. Кроме того, лечебные антидоты оказываются эффективными лишь при своевременном раннем введении. Основными средствами патогенетической терапии являются *бензодиазепины*, поскольку эти препараты обладают высокой противосудорожной активностью.

Профилактические антидоты ФОС — средства, способные защитить структуру-мишень (холинэстеразу) и тем самым ослабить проявления интоксикации.

Обратимые ингибиторы холинэстеразы. Предварительное введение обратимого ингибитора физостигмина (алкалоид растительного происхождения) существенно повышает устойчивость экспериментальных животных к ФОС, что связано со способностью алкалоида защищать активный центр холинэстеразы от действия яда. Этим было положено начало изучению еще одной группы биохимических антагонистов ФОС — обратимых ингибиторов холинэстеразы. Эти вещества, как правило, являются производными карбаминовой

кислоты (NH_2COOH) и потому нередко называются карбатами. Структурно эти вещества напоминают естественный субстрат энзима — ацетилхолин. За счет этого осуществляется относительно прочная фиксация веществ на активном центре фермента, что и лежит в основе его ингибирования. Поскольку комплекс фермент—ингибитор достаточно быстро спонтанно разрушается (как правило, в течение 6 ч), карбаты называются конкурентными, обратимыми ингибиторами холинэстеразы. Обратимость в действии карбаматов на фермент отличает их от ФОС.

В настоящее время установлено, что профилактическое введение обратимых ингибиторов, как проникающих (физостигмин, галантамин, аминостигмин), так и непроникающих (пиридостигмин) через гематоэнцефалический барьер, обеспечивает защиту от высокотоксичных ФОС. Наибольшей активностью обладают проникающие через ГЭБ вещества: физостигмин, галантамин, аминостигмин и др.

Профилактический эффект при воздействии ФОС наблюдается при заблаговременном введении обратимых ингибиторов. Человек бессимптомно переносит карбамиллирование 20–30% ацетилхолинэстеразы. В этих условиях ФОС, попавшее в организм, не фиксируется на мишенях, а быстро разрушается, карбамат покидает эстеразный центр холинэстеразы, активность которой восстанавливается.

Итак, основу так называемых профилактических антидотов ФОС составляют обратимые ингибиторы холинэстеразы. В состав отечественных профилактических антидотов входит аминостигмин, вещество, проникающее через ГЭБ и, следовательно, защищающее не только периферические, но и центральные холинергические синансы. Для купирования некоторых неблагоприятных эффектов, связанных с угнетением холинэстеразы обратимым ингибитором, а также для дополнительной защиты холинорецепторов от действия ФОС в состав профилактических антидотов вводят холинолитики. Таким образом, профилактический антидот ФОС — это рецептура, состоящая из обратимого ингибитора холинэстеразы и центрального холинолитика. Этот препарат применяется в угрожаемый период не менее чем за 30–40 мин до возможного поражения ФОС. Продолжительность защитного действия не менее 6–8 ч.

На снабжении в медицинской службе ГО находится профилактический антидот ФОС *тарен*. Он размещается в индивидуальном комплекте медицинских средств защиты — в аптечке индивидуальной.

5.1.7. Медико-тактическая характеристика очага поражения ФОС

Медико-тактическая характеристика очагов поражения ФОС (например, при аварии на производстве инсектицидов, при применении ФОВ) может быть описана следующим образом:

1. По скорости действия: очаг поражения веществом быстрого действия — поражение развивается в течение первого часа с момента применения, а при ингаляционном пути поступления — в течение 2–10 мин.

2. По стойкости заражения: ФОС формируют очаг стойкого заражения — поражающие концентрации вещества сохраняются более 1 ч. В зависимости от погодных условий (зимой) некоторые ФОВ могут заражать местность на несколько суток.

3. По конечному эффекту поражения: очаг поражения ФОС — очаг поражения веществом смертельного действия. Среди населения будут преобладать тяжелые формы отравлений.

5.2. Конвульсанты, действующие на ГАМК-ергические структуры

Основным нейромедиатором тормозных процессов в головном мозге млекопитающих является γ -аминомасляная кислота (ГАМК). На постсинаптической мембране расположены ГАМК-рецепторы. Существует несколько типов ГАМК-рецепторов, но основными (с позиции токсикологии) являются ионотропные рецепторы типа ГАМК_A. ГАМК_A-рецепторы — сложные образования, состоящие из нескольких участков: 1) участок связывания ГАМК; 2) хлорный канал в мембране (хлор-ионофорный комплекс); 3) «вспомогательные» бензодиазепиновый, барбитуратный и стероидный участки. Связывание ГАМК с рецептором открывает хлорный канал, и хлор поступает внутрь клетки, что приводит к гиперполяризации постсинаптической мембраны, — развивается торможение.

Из известных на сегодняшний день химических соединений природного и синтетического происхождения, способных вызывать развитие судорожного синдрома у человека, одно из центральных мест занимают *вещества, подавляющие передачу нервного импульса в тормозных ГАМК-ергических синапсах, — ГАМК-литики.*

Анализ механизмов действия конвульсантов, опосредующих судорожную активность через ГАМК-ергическую систему, позволяет выделить наиболее «уязвимые» участки ГАМК-ергической передачи (табл. 11).

Таблица 11

**Классификация конвульсантов, нарушающих ГАМК-ергическую передачу
(ГАМК-литиков)**

Группа веществ	Примеры веществ	Клиническая картина тяжелого отравления		Антидоты
		скрытый период	судороги	
Ингибиторы синтеза ГАМК	Гидразины	1,5–2 ч	Геперализованные клонико-тонические	Пиридоксаль, барбитураты
Ингибиторы пресинаптического высвобождения ГАМК	Тетанотоксин	1,5–5 сут	Тонические, опистотонус	Столбнячный анатоксин
Конкурентные (прямые) ГАМК-литики	Бикукуллин	1,5–2 ч	Геперализованные клонико-тонические	Бензодиазепины, барбитураты
Неконкурентные ГАМК-литики (ингибиторы хлор-ионофора)	Норборнан, ликротоксин	10–30 мин	Геперализованные клонико-тонические	—

Вещества, нарушающие синтез и депонирование ГАМК в пресинаптическом нейроне. Основной причиной нарушения биосинтеза ГАМК является отсутствие в необходимых количествах фермента — глутаматдекарбоксилазы. Нарушения синтеза ГАМК, связанные с изменением количества глутаматдекарбоксилазы (ГДК), вызываются препаратами, которые могут выступать в качестве конкурентов пиридоксальфосфата (витамина В₆). Это в первую очередь гидразин и его производные. Гидразин применяется в производстве лекарств, пластмасс, резин, инсектицидов, взрывчатых веществ, в качестве консерванта и как компонент ракетного топлива.

Гидразин ингибирует синтез ГАМК, потому содержание ГАМК в ткани мозга снижается. Обычно судороги развиваются при снижении активности ГДК на 40% и более. При тяжелых отравлениях развернутая картина острого периода начинается после небольшого скрытого периода (через 1,5–2 ч). На фоне выключения сознания (комы) возникают клонико-тонические судороги.

Антидотами при отравлении гидразином являются барбитураты, а также пиридоксин (витамин В₆).

Блокатором пресинаптического высвобождения (экзоцитоза) ГАМК является в первую очередь столбнячный токсин (тетаноспазмин) — основной действующий фактор экзотоксинов столбнячной палочки (*Clostridium tetani*). Ингибирование экзоцитоза медиаторов торможения служит причиной того, что процессы возбуждения превалируют над процессами торможения, что клинически проявляется в виде спазмов и генерализованных тонических судорог, описываемых как опистотонус (подробнее см. раздел «Токсины»).

Рецепторы ГАМК-зависимой мембраны достаточно чувствительны к ряду экзогенных соединений, и в первую очередь к тем, которые характеризуются подобным ГАМК (близким ей по конфигурации) химическим строением. При этом такие соединения могут выступать либо в роли конкурентных агонистов ГАМК, инициирующих «ложный» тормозной эффект (ГАМК-миметики), либо в роли конкурентных антагонистов ГАМК, блокирующих рецепцию медиатора (конкурентные ГАМК-литики).

При введении в организм ГАМК-литиков имеет место блокада эффектов торможения. Подобные эффекты впервые были исследованы на примерах действия соединений природного происхождения, из которых наиболее подробно изучен биккуллин. Вещество было выделено в 1932 г. из листьев лиановых *Dicentra cucullaria*. Выраженная конвульсивная активность присуща и структурным аналогам биккуллина.

Эффективными средствами оказания помощи являются бензодиазепины, барбитураты.

Неконкурентные ГАМК-литики. Неконкурентный антагонизм к ГАМК проявляют вещества, блокирующие хлор-ионофоры ГАМК-рецепторно-канального комплекса. К ним относятся бициклические ортоэфиры кислот фосфора, бициклические эфиры карбоновых кислот, адамантановые соединения, соединения норборнановой структуры (норборнан), пиретроиды, треморогенные микотоксины и т. д.

Блокаторы хлор-ионофора объединяет ряд общих свойств, одним из которых является выраженная судорожная активность и острая токсичность. Подобные соединения были обнаружены прежде всего среди ядов природного происхождения, из которых исторически первым обследовался пикротоксин, выделенный из ягод многолетних травянистых растений семейства луносемянниковых (*Menispermaceae*). Пикротоксин у млекопитающих вызывает судорожную реакцию, которой предшествуют определенные вегетатив-

ные расстройства (тахипноэ, саливация, мидриаз, рвота, гипертензия) и повышенная чувствительность на внешние раздражители.

Наиболее токсичным синтетическим блокатором хлор-ионофоров является бициклопептан, или норборнан ($LD_{50} = 0,045$ мг/кг). Токсическое действие соединения проявляется клонико-тоническими судорогами, которые развиваются стремительно, гибель наступает в течение 1–30 мин, реже — отсроченное развитие симптоматики и гибель в течение нескольких суток. Отличаясь высоким сродством к специфическому участку связывания хлор-ионофора, норборнан вызывает развитие судорожных пароксизмов при блокаде не менее половины хлор-ионных каналов ЦНС.

Профилактика и купирование судорожного синдрома при отравлении норборнаном связаны с определенными трудностями. Принципиально важным является введение в схему купирования судорожных состояний препаратов, воздействующих на неспецифические звенья патогенеза: уменьшение процессов возбуждения за счет воздействия на глутаматные рецепторы, блокады вольтаж-зависимых Na-каналов, торможения T-кальциевых каналов; модулирование активности системы NO; усиление процессов антиоксидантной защиты. Совместное использование средств специфической (противоэпилептические препараты и их комбинации) и неспецифической патогенетической терапии (блокаторы кальциевых каналов, антигипоксанта) повышает противосудорожную активность и снижает вероятность развития побочных реакций.

5.3. Вещества психодислептического действия

Исходя из предмета экстремальной токсикологии — токсичность веществ, представляющих опасность массового поражения населения — актуальность психодислептических веществ определяется следующими фактами:

1. На вооружении ряда стран состоят ОВ психотомиметического действия (например, ВЗ). Ряд веществ рассматривается как потенциальные (возможные к применению) ОВ (например, ДЛК, фенциклидин, кетамин и пр.).
2. Психотомиметические вещества — одни из вероятных диверсионных агентов и веществ, которые могут использоваться с террористическими целями.
3. Некоторые психоактивные вещества состоят на снабжении у сил охраны и поддержания правопорядка (как «полицейские газы»).

4. Ухудшение социально-экономических показателей страны, рост опасности терроризма и техногенных катастроф и иные факторы могут сопровождаться значимым увеличением уровня алкоголизации и наркотизации населения. Это приводит к увеличению числа острых отравлений, в том числе и веществами психотропного действия. Основными группами таких агентов выступают наркотики опийной группы, психостимуляторы, этанол и так называемые суррогаты алкоголя. Последние по механизму токсического действия относятся к группе неэлектролитов.

5.3.1. ОВ психотомиметического действия типа ВЗ

Физико-химические свойства. Вещество ВЗ — производное хинуклидинилбензилата, находящееся на снабжении армий некоторых государств в качестве ОВ психотомиметического действия. Возможно использование вещества с диверсионными целями.

ВЗ — твердое кристаллическое вещество без цвета и запаха, устойчивое в водном растворе.

Токсикокинетика. Основной способ применения как ОВ — аэрозоль (дым). В организм вещество проникает через легкие при ингаляции аэрозоля либо через желудочно-кишечный тракт с зараженной водой и продовольствием. Через неповрежденную кожу в организм не проникает. При распределении в организме ВЗ легко преодолевает гематоэнцефалический барьер.

Токсикодинамика. Основа механизма токсического действия ВЗ — блокада М-холинорецепторов в головном мозге: ВЗ — центральный холинолитик, прочно и длительно (до 72 ч) связывающийся с М-холинорецепторами мозга. Известно, что ацетилхолин принадлежит важная роль в обеспечении равновесия процессов возбуждения и торможения в ЦНС, а холинергические механизмы лежат в основе многих психических функций. В связи с этим понятно, что блокада холинорецепторов центральной нервной системы приводит к нарушению психической деятельности человека. Образно можно сравнить блокаду холинергических структур мозга с «открыванием ящика Пандоры». При остром отравлении холинолитиками нарушаются механизмы кратковременной памяти. Впоследствии человек полностью амнезирует (забывает) свое поведение и проявления (галлюцинаторные образы) острого периода (психоза).

Проникший в мозг хинуклидинилбензилат практически необратимо (по некоторым данным, ковалентно) связывается с М-холинорецепторами, на много суток выводя их из строя. По-видимому,

стабильность комплекса «вещество—рецептор» и определяет длительность психоза, развивающегося у пораженных.

Картина отравлений BZ у людей развивается через 15–20 мин после воздействия. Она сходна с клиникой отравления другими холинолитиками. **Симптоматика включает психические и вегетативные расстройства.**

ОТРАВЛЕНИЕ BZ = ДЕЛИРИЙ + ВЕГЕТАТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ
(галлюцинации, (холинолитический синдром)
бред)

Характерное проявление тяжелой интоксикации — развитие делирия: расстройство мышления в результате развития трехмерных спеноподобных галлюцинаций, как правило, устрашающего характера. Больной не доступен контакту. Находится в психомоторном возбуждении: больной мечется, агрессивен, сопротивляется попыткам фиксировать или ограничить его.

При действии BZ в малых дозах наблюдаются легкая заторможенность, замедление мышления.

Вегетативные нарушения могут быть описаны как холинолитический синдром: тахикардия, сухость и гиперемия кожных покровов и слизистых, мидриаз, гипертермия. В условиях повышенной температуры окружающего воздуха при тяжелой интоксикации BZ возможен смертельный исход.

Специфическими противоядиями (функциональными антагонистами) при отравлении холинолитиками вообще и BZ в частности являются не прямые холиномиметики — обратимые ингибиторы холинэстеразы, способные проникать через гематоэнцефалический барьер: галантамин, эзерин, аминостигмин и т. д.

Вещество BZ — классический делириоген. Но следует понимать, что делирий способны вызывать все вещества, обладающие центральной холинолитической активностью. Издавна известны случаи отравлений беленой, дурманом, красавкой — растениями, содержащими алкалоиды атропин и скополамин («белены объелся»). Делирий входит в структуру так называемого центрального антихолинергического синдрома, который развивается при отравлениях центральными холинолитиками.

5.3.2. Диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК, LSD)

Актуальность. ДЛК часто используется с токсикоманическими целями, возможны случаи массовых отравлений. Долгое время ДЛК

рассматривали как потенциальное ОВ. Не исключено использование ДЛК как диверсионного агента.

Физико-химические свойства. ДЛК — белый кристаллический порошок без запаха. Плохо растворим в воде, растворяется в органических растворителях. Соли ДЛК хорошо растворимы в воде.

Пути поступления. ДЛК способен быстро проникать в организм через желудочно-кишечный тракт, а также через слизистые дыхательных путей при ингаляции в форме аэрозоля. Основной путь поступления при использовании с токсикоманическими целями — через слизистую ротовой полости. Максимальная концентрация в крови отмечается через 5—15 мин после приема.

При приеме вещества внутрь человеком в дозе 0,005 мг/кг развиваются выраженные психозы. Летальная доза оценивается в 20—30 мг/кг.

Механизм токсического действия ДЛК остается более или менее вероятностной гипотезой. В основе токсических эффектов, развивающихся при действии ДЛК на нервную систему, лежат: 1) серотонинолитическое действие (истощение запасов серотонина); 2) дофаминомиметическое действие — активируется процесс синтеза нейромедиатора, ускоряется его оборот в стриатуме, гипоталамусе, лимбических ядрах; 3) активация других катехоламинергических систем и их истощение.

Клиника острого отравления ДЛК складывается из нарушений психики, соматических и вегетативных нарушений.

Нарушения психики проявляются расстройствами восприятия по типу иллюзий, а при большой дозе — развитием зрительных и слуховых (реже) галлюцинаций. Как правило, иллюзии носят яркий характер («расширение сенсорного входа»), что вызывает прилив положительных эмоций. Впоследствии возможны смена настроения, эмоциональная напряженность, озлобленность. Контакт с пораженным затруднен, но возможен. Тяжелые интоксикации сопровождаются нарушениями мышления вплоть до помрачения сознания.

Вегетативные расстройства протекают по типу адренергического синдрома: мидриаз, тахикардия, гипергликемия, пиломоторные реакции, гипертония. Соматические нарушения сопровождаются головокружением, слабостью, тремором рук, атаксией (неустойчивость позы и движений), дизартрией (нарушением речи).

Общая продолжительность интоксикации составляет 6—12, реже до 24 ч. По выходе из острого состояния пострадавший хорошо помнит пережитое.

Обоснование лечения. Частичными специфическими антагонистами ДЛК (физиологические антагонисты) являются нейролептики. Как известно, в основе антипсихотического действия препаратов этой группы лежит способность блокировать рецепторы дофамина (преимущественно D_2 - и D_4 -рецепторы, в меньшей степени D_1 -рецепторы), а также α_1 -рецепторы норадrenalина и 5 HT_2 -рецепторы. К числу нейролептиков относятся производные фенотиазина (аминазин, тиоридазин, трифлюоперазин и т. д.), тиоксантена (тиотикрен), бутирофенона (галоперидол), бензамида (метоклопрамид, диметпрамид) и т. д. Эти средства могут быть использованы для оказания помощи пострадавшим с целью ликвидации приступа паники, купирования психических расстройств.

Сравнительный анализ ДЛК-психоза и холинолитического психоза дан в табл. 12.

Таблица 12

Сравнительная характеристика клинической картины острого отравления адреномиметиком (типа ДЛК) и центральным холинолитиком (типа ВЗ)

Клинические проявления	Центральный адреномиметический синдром	Центральный холинолитический синдром (делирий)
Сознание	Ориентировка сохранена	Ориентировка отсутствует (ложная ориентировка в галлюцинаторных образах)
Мышление	Ускорено, богатство ассоциаций	Бредовая интерпретация галлюцинаций
Восприятие	Иллюзии, редко — галлюцинации	Истинные трехмерные (сценородные) галлюцинации
Критика к галлюцинаторным переживаниям	Сохранена	Полностью отсутствует
Эмоции	Эйфория вплоть до «солнечной мании»	Страх — галлюцинации носят устрашающий характер
Контакт	Возможен, продуктивен	Невозможен
Поведение	Спокойное, доброжелательное	Агрессивное (!) поведение полностью обусловлено устрашающими галлюцинациями
Память	События острого периода хорошо сохраняются	Полная амнезия психотического эпизода
Вегетативные нарушения	Адреномиметический синдром: мидриаз, тахикардия	Холинолитический синдром: мидриаз, тахикардия, сухость и гиперемия кожных покровов

Различия в клинической картине ДЛК-психоза и центрального антихолинергического синдрома показывают разницу холинергических и адренергических механизмов в формировании психических функций у человека.

5.4. Неэлектролиты

5.4.1. Возможные причины отравлений неэлектролитами.

Ядовитые технические жидкости

В токсикологию термин «неэлектролиты» ввел Николай Васильевич Лазарев (1895–1974) — один из основоположников отечественной промышленной токсикологии. Он определил неэлектролитами вещества, которые способны вызвать угнетение ЦНС, а такое действие он обозначил как неэлектролитное.

К неэлектролитам относятся: 1) предельные углеводороды (бензин, керосин, природный газ и пр.); 2) спирты (метанол, этанол, пропанол, этиленгликоль и др.); 3) галогенированные (хлорированные) углеводороды (дихлорэтан, фреоны и др.); 4) непредельные углеводороды (ацетон).

Как видно из представленного перечня, все эти вещества имеют различное химическое строение, но обладают рядом сходных свойств: 1) они либо не растворяются в воде, либо их водные растворы не проводят электрический ток — являются неэлектролитами; 2) обладают высокой растворимостью в жирах и, следовательно, в липидах биомембран; 3) при поступлении в организм проявляют свойства наркотиков — вызывают угнетение ЦНС, что выражается исключением сознания вплоть до комы — так называемое неэлектролитное действие; 4) неэлектролитное действие носит дозозависимый характер — чем больше доза неэлектролита, тем глубже угнетение ЦНС: в зависимости от тяжести отравления развиваются сонливость — оглушение — сопор — кома.

Совершенно очевидно, что данные вещества — неэлектролиты — группа высокоопасных токсичных веществ. Причины массовых поражений неэлектролитами или массовых (групповых) отравлений могут быть сведены к следующим вариантам:

1) разрушение химических заводов по производству полимерных пластмасс, азотистых удобрений, лакокрасочных материалов и пр. (например, производство азотных удобрений сопряжено по технологии с необходимостью производства и использования достаточно больших количеств метилового спирта);

2) нарушение техники безопасности (ТБ) на химических предприятиях, производящих вещества с неэлектролитным механизмом действия;

3) использование средств объемного пожаротушения на основе фреонов — данные средства применяются для тушения пожаров в больших зданиях (офисных, торговых, производственных), при действии фреонов на людей без средств защиты могут быстро возникнуть смертельные отравления;

4) аварии на газопроводах — выход газов в атмосферу и формирование очага поражения;

5) аварийные ситуации при эксплуатации современной авто-тракторной техники. Эксплуатация современной техники, автомобилей невозможна без использования различных химических веществ, в том числе относящихся к группе неэлектролитов: бензин, тосол, тормозная жидкость, антифризы, гидравлические жидкости, омыватели стекол — все это неэлектролиты или жидкости на их основе. Эти жидкости — высокотоксичны, но найти им альтернативу в технике пока не удастся. Отсюда происходит понятие «ядовитые технические жидкости» (ЯТЖ) — группа высокотоксичных жидкостей, используемых при эксплуатации автомобильной, тракторной техники и других технических средств;

6) острые отравления (нередко — групповые) при употреблении ЯТЖ с целью опьянения. Многие неэлектролиты имеют органолептические свойства, сходные с этиловым спиртом. Поскольку такие вещества используются с целью алкогольного опьянения вместо этанола (преднамеренно или сознательно), то они получили название «суррогаты алкоголя».

5.4.2. Общие механизмы токсического действия неэлектролитов

Механизм токсического действия неэлектролитов складывается из двух процессов: 1) действие целой молекулы — собственно неэлектролитное действие: дозозависимое угнетение ЦНС вплоть до комы; 2) специфическое органотоксическое действие метаболитов (табл. 13).

МЕХАНИЗМ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ	=	ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦЕЛОЙ МОЛЕКУЛЫ	+	ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕТАБОЛИТОВ
--------------------------------------	---	--	---	--

Основной системой метаболизма неэлектролитов является система цитохром Р-450-зависимых оксидаз смешанных функций

Таблица 13

Токсикологическая характеристика некоторых незлектролитов

Вещество	Причины отравления	Путь поступления	LD ₅₀ per os	Органотоксичность метаболитов	Причина смерти
Этанол	Опьянение	Алиментарный	400 мл 96% р-ра	Метаболиты тяжёлые отравления не обуславливают	ОДН* («центральная» гипоксия)
	Нарушение техники безопасности	Ингаляционный			
Метанол	Опьянение	Алиментарный	20 мл	Нейротоксичность, ацидоз	Отек — сдавление мозга — ОДН, ацидоз
	Нарушение техники безопасности	Ингаляционный, перкутанный			
Этиленгликоль	Опьянение	Алиментарный	200 мл	Нефротоксичность	ОПН**
Дихлорэтан	Опьянение	Алиментарный	20 мл	Гепатотоксичность	Острый токсический гепатит, печеночная кома
	Нарушение техники безопасности	Ингаляционный, перкутанный			

Примечание: *ОДН — острая дыхательная недостаточность; **ОПН — острая почечная недостаточность.

печени. В результате окисления из исходных веществ образуются высокотоксичные метаболиты. Такой процесс носит название «токсификация» или «летальный синтез». Для некоторых веществ — метанол, этиленгликоль — важную роль в токсификации играет алкогольдегидрогеназа печени.

Причины смерти при остром отравлении неэлектролитами (механизмы танатогенеза) состоят: либо (1) в чрезмерном угнетении ЦНС и угнетении (остановке) дыхания — развитие острой гипоксической («центральной») гипоксии; либо 2) при дозах, не вызывающих столь глубокого угнетения ЦНС, — в результате специфического органотоксического действия метаболитов.

5.4.3. Этанол

В современном, постоянно меняющемся мире уровень психотравмирующих воздействий на человека постоянно возрастает. Чрезвычайная ситуация (ЧС) всегда вызывает несомненное травмирующее действие на психику человека.

Во многих цивилизациях имело место применение ряда психоактивных веществ в целях нормализации (повышения) настроения, получения эйфоризирующего или седативного эффектов. В западноевропейском социокультурном пространстве в основном для этих целей используются растворы этилового спирта в различных концентрациях и потребительских формах (пиво, эль, джин, вино, портвейн, водка, коньяк, виски, ром, абсент и пр.). В некоторых случаях с этими целями лица с низким уровнем культуры используют так называемые суррогаты алкоголя: метанол, этиленгликоль, изопропанол, дихлорэтан, ацетон и др. Эти вещества могут быть причиной острого отравления. «Сценарий» таких отравлений может быть описан как использование суррогатов либо с целью алкогольного опьянения, либо по ошибке. Возможен и третий вариант, когда токсичный напиток используют для преднамеренного отравления (криминальный «сценарий»).

Таким образом, можно представить ЧС не только как «травматическую эпидемию», но и как возможную причину всплеска аддиктивного поведения; увеличение алкоголизации и наркотизации в популяции.

Причины острых отравлений этанолом: 1) употребление чрезмерно высоких доз спиртосодержащих напитков (как правило, с содержанием этилового спирта более 40 об. %) с целью алкогольного опьянения; 2) нарушение техники безопасности при проведении работ

в помещениях с плохой вентиляцией: а) при проведении работ, например, в овощехранилищах при длительных сроках хранения овощей (или фруктов) в результате брожения выделяется этанол, при недостаточной вентиляции таких помещений возможны ингаляционные отравления; б) при проведении покрасочных работ в плохо вентилируемом помещении при использовании этанола как растворителя.

Физико-химические свойства. Этиловый спирт ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—OH}$) — бесцветная прозрачная жидкость со специфическим спиртовым запахом. Хорошо растворяется в воде и органических растворителях. Летуч — быстро испаряется при обычных условиях (20°C , 760 мм рт. ст.).

Токсикокинетика. При алиментарном пути поступления всасываемость этилового спирта в желудочно-кишечном тракте зависит от концентрации алкогольсодержащего продукта. Наибольшей абсорбционной способностью обладают 18–20% растворы этанола, которым соответствуют такие продукты, как крепленое вино, портвейн. В течение 30–60 мин после приема этиловый спирт полностью всасывается в кровь из желудочно-кишечного тракта. Факторами, определяющими скорость поступления, выступают концентрация спиртсодержащей жидкости, ее объем и степень наполнения желудка, состояние слизистой. Этиловый спирт легко преодолевает гистогематические барьеры, в том числе гематоэнцефалический.

Однократный прием 15 г этилового спирта (35 мл 40% р-ра) мужчиной массой 70 кг сопровождается увеличением концентрации этанола в крови до уровня 0,3–0,5 г/л.

Метаболизм этанола в основном осуществляется в печени. Основной ферментативной системой является алкогольдегидрогеназа (АДГ), которая превращает этанол в уксусный альдегид. Следующим ключевым ферментом выступает ацетальдегиддегидрогеназа (АцДГ), которая обеспечивает превращение ацетальдегида в уксусную кислоту или ацетилкоэнзим-А. Последнее вещество усваивается циклом трикарбоновых кислот.

Следует также иметь в виду, что до 20% этанола метаболизируется системой оксигеназ смешанных функций и каталазой. Около 10% этилового спирта, поступившего в организм, выводится в неизмененном виде с выдыхаемым воздухом через легкие и через почки с мочой.

У мужчины массой 70 кг скорость исчезновения этилового спирта из крови составляет 0,1–0,2 г/л в час. Таким образом, 15 г этилового спирта (примерно 1 рюмка водки) метаболизирует в течение 2 ч.

При оценке токсикокинетики этилового спирта следует иметь в виду индивидуальные особенности (уровень активности АДГ, АцДГ, каталазы), которые могут изменять скорость детоксикации на $\pm 30\%$.

Механизм токсического действия. В основе интоксикации лежит классическое седативно-наркотическое неэлектролитное действие этилового спирта. Отягощающими факторами в действии высоких доз этанола являются метаболические нарушения по типу метаболического ацидоза, который формируются в силу того, что этиловый спирт, превращая никотинамидадениндинуклеотид (НАД) в его восстановленную форму (НАДН), нарушает течение процесса биологического окисления в тканях.

Клиника острого отравления этанолом

В малых дозах этанол вызывает клинику отравления, известную как алкогольное опьянение (табл. 14).

При увеличении концентрации этанола в крови (увеличении дозы алкоголя) период возбуждения довольно быстро сменяется угнетением ЦНС. При приеме больших количеств спирта наблюдаются ступор и даже поверхностная кома с характерной триадой симптомов: гиповентиляция, гипотензия, гипотермия. Зрачки расширены. Характерными являются диспептические расстройства: в результате центрального действия на триггер-зону рвотного центра развивается рвота, нередко — упорная, неукротимая.

При крайне тяжелой степени отравления **смерть** наступает от угнетения дыхательного и сосудодвигательного центров в стволе

Таблица 14

Основные проявления острого отравления этанолом

Степень тяжести	Клиническая картина	Концентрация в крови, г/л $\pm 30\%$	Ориентировочная доза 40% р-ра этанола, мл $\pm 30\%$
Легкая	Эйфория, вегетативные нарушения, диспепсия (рвота)	$>0,3$ (!)	30—50
Средняя	Оглушенность, астазия-абазия, вегетативные расстройства	1,5—3,0	250—500
Тяжелая	Сопор — поверхностная кома, гиповентиляция	3,0—5,5	500—700
Крайне тяжелая	Кома, гипотония, острая дыхательная недостаточность. Смерть	$>5,5$	>700

мозга. Кроме «центральной» гипоксии в результате острой дыхательной недостаточности острое отравление может привести к смерти в результате следующих причин: 1) аспирация рвотных масс; 2) переохлаждение; 3) позиционное сдавление — в результате утраты сознания человек длительно лежит в одной позе, что может привести к миозиту, миоглобин поступает в кровь и «забивает» почечные клубочки и канальцы; человек умирает от острой почечной недостаточности.

Смерть наступает, как правило, при достижении концентрации этанола в крови около 7,0 г/л. Такая доза может быть достигнута одномоментным (залповым) приемом водки в объеме 800—1000 мл на тошак (на голодный желудок) субъектом массой 70—80 кг.

Основные принципы оказания помощи.

Антидотов для этанола не создано.

Лечение проводится по общим принципам лечения острого отравления: 1) прекращение дальнейшего поступления яда в организм; 2) мероприятия детоксикации; 3) патогенетическая синдромологическая терапия.

Медицинские мероприятия при оказании помощи направлены на прекращение всасывания этанола из желудочно-кишечного тракта, усиление его элиминации, нормализацию метаболических нарушений и функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

При угнетении внешнего дыхания на фоне глубокой гипоксии использование дыхательных analeптиков и сердечно-сосудистых средств (кордиамина, кофеина и др.) абсолютно противопоказано! Применение этих средств возможно только при наличии адекватной доставки кислорода: искусственной вентиляции легких, оксигенации.

5.4.4. Метанол

Причины острых отравлений метанолом: 1) ошибочное употребление с целью алкогольного опьянения; 2) аварии на предприятиях по производству метанола; 3) нарушение техники безопасности при проведении покрасочных работ при использовании метанола как растворителя: а) работы в плохо вентилируемом помещении; б) попадание больших доз метанола на кожные покровы.

Во время Первой мировой войны метанол рассматривался Германией как потенциальное отравляющее вещество. Метанол не был

применен как ОВ, тем не менее этот факт свидетельствует о высокой опасности метанола с точки зрения способности формировать массовые поражения среди населения.

Физико-химические свойства. Метиловый спирт (CH_3OH) или древесный спирт, карбинол — бесцветная прозрачная жидкость со специфическим спиртовым запахом (практически не отличимым от запаха этилового спирта!). Хорошо растворяется в воде и органических растворителях. Летуч — быстро испаряется при обычных условиях (20°C , 760 мм рт. ст.).

Токсикокинетика. Пути возможного поступления метанола в организм: 1) алиментарный, 2) ингаляционный, 3) перкутанный. Метиловый спирт легко преодолевает гистогематические барьеры, в том числе гематоэнцефалический.

Метанол относительно долго циркулирует в крови. Скорость детоксикации примерно в 5–7 раз ниже, чем этилового спирта. До 25% попавшего во внутренние среды метанола выделяется в неизмененном виде с выдыхаемым воздухом и мочой. Главный путь метаболизма метанола — биологическое окисление, проходящее в печени. Основной ферментативной системой, ответственной за ранние этапы превращения метилового спирта до формальдегида и муравьиной кислоты, является алкогольдегидрогеназа. Метанол также подвергается окислению оксигеназами смешанных функций.

Образовавшаяся в результате биохимических превращений муравьиная кислота медленно выводится через почки: максимум выведения вещества отмечается через 2 сут после отравления метанолом. Часть муравьиной кислоты подвергается дальнейшему окислению до двуоксида углерода и воды.

Токсичность. Индивидуальная чувствительность людей к метанолу весьма различна. Смертельная доза метанола оценивается в 30–50 мл.

Механизм токсического действия (токсикодинамика) метанола складывается из двух эффектов: 1) неэлектролитного действия целой молекулы метанола; 2) действия токсичных метаболитов в результате токсификации («металый синтез») — формальдегида и муравьиной кислоты: (а) нарушения тканевого дыхания (ингибирования цепи дыхательных ферментов в митохондриях) — развития выраженной тканевой гипоксии, что приводит к (б) тяжелому ацидозу — накоплению недоокисленных продуктов и смещению рН в «кислую» сторону.

Тканевая гипоксия развивается уже в первые часы интоксикации в результате действия муравьиной кислоты на цепь дыхательных ферментов на уровне цитохром-С-редуктазы. В результате ингибирования тканевого дыхания происходит прекращение синтеза АТФ, развивается тканевая гипоксия. В условиях гипоксии и снижения энергетического обеспечения процессов метаболизма биологическое окисление приостанавливается, накапливаются недоокисленные продукты — молочная кислота и др. Это приводит к системному глубокому ацидозу. При тяжелой интоксикации (при большой дозе метанола) больной впадает в ацидотическую кому.

Таким образом, тканевая гипоксия и снижение pH внутренней среды, развивающиеся в результате действия метаболита метанола — муравьиной кислоты — приводят к формированию тяжелых нарушений в центральной нервной системе.

Основные проявления острого отравления.

Клиника интоксикации, как правило, развивается при содержании метанола в крови более 0,3 г/л.

Через несколько минут после приема внутрь метилового спирта наступает состояние алкогольного опьянения, что обусловлено неэлектролитным действием метанола.

Неэлектролитное действие у метанола выражено гораздо слабее, чем у этанола, и быстро проходит. Если прием метанола не произошел на фоне предшествующего приема массивных доз этанола или доза метанола не была чрезмерной, то возможен скрытый период длительностью до 1–2 сут. В большинстве случаев скрытый период практически отсутствует.

Различают следующие клинические формы (степени тяжести) острого отравления метанолом: легкая форма, офтальмическая (средней тяжести) и тяжелая генерализованная форма отравления.

При легкой форме появляются общее недомогание, тошнота, рвота (часто упорная), боли в животе. Развиваются головокружение, головная боль, иногда кратковременная потеря сознания. Через несколько часов присоединяются симптомы поражения зрения: «туман перед глазами», «мелькание мошек», «потемнение в глазах» и др. Эти симптомы исчезают в течение 2–4 сут. Прогноз при легкой форме благоприятный: отравление заканчивается полным выздоровлением.

При офтальмической форме острого отравления преобладают симптомы нарушения зрения вплоть до полной слепоты. Часто нарушение зрения носит фазный характер: через 12–24 ч после остро-

го отравления возникает преходящее расстройство, которое сменяется периодом восстановления зрения на 2–4-е сут. После периода обратимых изменений развивается полная слепота. В более легких случаях наблюдаются выпадение, сужение полей зрения, снижение остроты зрения и т. д.

Нейрофизиологическим субстратом фазных изменений зрения выступает смена фазы парабиоза зрительного нерва на полную дегенерацию его волокон. Причиной нарушения именно зрения выступает анатомо-физиологическая особенность прохождения зрительного нерва в узком костном канале. В результате ацидоза развивается отек мозговых структур, других тканей нервной системы, в том числе и зрительного нерва. Нерв сдавливается в узком костном канале — возникает парабиоз. При интенсивном сдавлении волокна нерва дегенерируют — развивается полная слепота.

Для генерализованной формы отравления, которая встречается в 20% случаев, характерно бурное течение: практически сразу после приема метанола наблюдаются тошнота, рвота, Пострадавший теряет сознание. Наступает нарушение сердечной деятельности, угнетение внешнего дыхания. Возможно развитие судорожного синдрома в результате острой гипоксии мозга. Смертельный исход при этой форме отравления возникает в течение 12–24 ч. Причиной смерти (танатогенез) является некомпенсируемый ацидоз, отек — набухание головного мозга, который приводит к вклинению ствола в большое отверстие задней черепной ямки.

Основные принципы оказания помощи: 1) удаление метилового спирта и его метаболитов из организма; 2) введение антидота — этанола — для предупреждения образования токсических метаболитов метанола; 3) борьба с ацидозом.

АНТИДОТ МЕТАНОЛА = ЭТАНОЛ

Этанол как антидот метанола используется для предупреждения образования токсичных метаболитов метанола: биохимический механизм антидотного действия и модификация метаболизма. Оба спирта метаболизируются при участии АДГ, однако сродство АДГ к этиловому спирту в 7–9 раз выше, чем к метиловому. Когда концентрация этанола в плазме крови составляет 1 мг/мл, АДГ печени практически полностью переключается на окисление этого вещества и метаболизм метанола прекращается — прекращается токсическое действие его метаболитов.

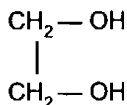
В зависимости от степени тяжести отравления (и возможности по оказанию помощи) этиловый спирт назначают для приема внутрь либо внутривенно в дозе 1 г/кг/ч. В дальнейшем содержание этилового спирта в крови поддерживается на достигнутом уровне в течение 3—4 сут. Внутривенно спирт следует вводить капельно в виде 5% раствора в 5% растворе глюкозы.

Наиболее эффективными методами удаления метилового спирта из организма в настоящее время считаются гемодиализ, плазмаферез. Менее эффективна, но в экстремальных условиях технически более доступна процедура перитонеального диализа. В первые часы после отравления необходимо принять меры для эвакуации вещества из желудка: вызвать искусственную рвоту, промыть желудок.

5.4.5. Этиленгликоль

Источники контакта этиленгликоля с человеком — современные технические средства, автотракторная техника, теплоносители в некоторых системах отопления.

Причиной острых отравлений этиленгликолем выступает ошибочное употребление вещества с целью алкогольного опьянения.



Физико-химические свойства. Этиленгликоль — двухатомный спирт ($\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2\text{OH}$) — входит в состав различных рецептур антифризов (тосол и др.), гидравлических, тормозных жидкостей. Сиропообразная бесцветная сладковатая жидкость без запаха (!). Хорошо растворяется в воде, в спиртах. Вещество малолетуче — ингаляционное поступление маловероятно.

Абсолютно смертельная доза этиленгликоля для человека 100—150 мл.

Токсикокинетика. Отравления этиленгликолем возможны только при приеме его внутрь в качестве суррогата алкоголя или по ошибке. Этиленгликоль очень быстро адсорбируется в желудке и распределяется в тканях организма. Наибольшее количество накапливается в печени и почках.

Основной путь превращения этиленгликоля — ферментативное окисление, происходящее при участии АДГ. В результате метаболизма этиленгликоля в организме накапливаются кислые продукты: щавелевая кислота, гликолаты.

Период полудетоксикации этиленгликоля составляет всего 3 ч, тем не менее при приеме большого количества вещества спирт в крови определяется на протяжении суток.

Механизм токсического действия этиленгликоля складывается из: (1) неэлектrolитного действия целой молекулы и (2) токсического действия образующихся в результате метаболизма альдегидов и органических кислот (процесс токсификации) — щавелевой кислоты, гликолевой кислоты, гликолевого и глиоксалевого альдегидов, что вызывает метаболический ацидоз. Ключевым метаболитом выступает щавелевая кислота, поскольку эта кислота образует нерастворимые соли — оксалаты кальция, которые, выпадая в осадок в почечных канальцах, вызывают повреждение почек. Аналогичные процессы идут в печени, при больших концентрациях — в мозге.

Пути формирования ацидоза аналогичны разобранным механизмам, которыми реализует токсическое действие метанол. При тяжелом отравлении этиленгликолем рН крови больного может составить менее 6,9. Такой ацидоз представляет серьезную опасность для жизни человека.

Важной причиной поражения почек (а при тяжелых отравлениях — мозга и печени) является образование нерастворимых кальциевых солей щавелевой кислоты — оксалатов кальция. Оксалат кальция выпадает в виде кристаллов (октаэдров) в почечных канальцах (при сверхтяжелых отравлениях — в мозге, в печени), что приводит к острой почечной недостаточности и уремии.

Основные проявления интоксикации. В течении отравления этиленгликолем можно выделить периоды: начальный, мозговых явлений (токсической энцефалопатии), почечной недостаточности.

Начальный период характеризуется отчетливым опьянением. Выраженность опьянения зависит от дозы этиленгликоля. При крайне тяжелых отравлениях опьянение переходит в оглушение, а затем — в кому. Больные умирают на фоне дыхательной недостаточности.

При среднетяжелых формах отравлений больные на высоте опьянения засыпают. Просыпаются через 2–12 ч с явными признаками токсической энцефалопатии: головная боль, головокружение, тошнота, повторная рвота, выраженная общая слабость, озноб и др. Постепенно становится очевидным поражение почек и печени: больных мучает жажда, видны нарастающие отеки. Мочеотделение затруднено или отсутствует (анурия). Больные отечны. Нарастают дисэлектrolитные нарушения. При тяжелом отравлении на фоне

нарастающей почечной недостаточности сознание у больных угнетается, развивается уремическая кома.

Причиной смерти являются: 1) некомпенсируемый ацидоз; 2) острая почечная недостаточность.

Основные методы лечения. Методы терапии острых отравлений этиленгликолем аналогичны мероприятиям при интоксикации метиловым спиртом.

В порядке оказания первой помощи необходимо вызвать рвоту. При возможности — промыть желудок сорбентом (активированным углем).

По возможности в кратчайшие сроки для удаления всосавшегося яда произвести гемодиализ, форсированный диурез, перитонеальный диализ.

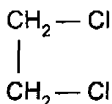
Антидотом этиленгликоля выступает этанол. Этанол следует вводить в дозе 1 г/кг × ч.

С целью некоторого предотвращения кристаллообразования следует внутривенно вводить 25% раствор сернокислого магния.

5.4.6. Дихлорэтан

Источники контакта человека с дихлорэтаном — лакокрасочные материалы, растворители, клеи, смолы и пр.

Причиной острых отравлений дихлорэтаном выступают: 1) ошибочное употребление вещества с целью алкогольного опьянения; 2) нарушение техники безопасности при работе с веществами, содержащими дихлорэтан: а) покрасочные работы в плохо вентилируемом помещении; б) чрескожное отравление при случайном разливе на кожу и длительном контакте с дихлорэтаном.



Физико-химические свойства. Дихлорэтан — бесцветная жидкость с характерным резким эфирным запахом. Высоколетуч (быстро испаряется при нормальных условиях). В воде практически не растворяется. Хорошо растворяется в жирах и органических растворителях — легко проникает через гистогематические барьеры. Все перечисленные свойства дихлорэтана обуславливают универсальный характер поступления в организм: ингаляционно, алиментарно, перкутанно.

Смертельная доза дихлорэтана для человека составляет 10–25 мл.

Токсикокинетика. Основной путь превращения дихлорэтана — ферментативное окисление, которое происходит при участии цитохром Р-450-зависимых оксигеназ смешанных функций в печени. В процессе биотрансформации образуются активные радикалы и достаточно стабильные химические вещества: хлорэтанол, монохлоруксусная кислота и др. Токсичность этих веществ превышает токсичность дихлорэтана в 2–10 раз («летальный синтез»).

Механизм токсического действия дихлорэтана имеет фазный характер. На первом этапе отравление обусловлено незначительным неэлектролитным действием целой молекулы. На втором этапе клиника отравления определяется токсическим поражением печени и в меньшей степени почек, что связано с действием токсичных метаболитов.

Основные проявления интоксикации. В течении отравления дихлорэтаном основное значение имеет острая печеночная недостаточность (острый токсический гепатит). Больные погибают на высоте печеночной комы.

Основные методы лечения. Средства антидотной терапии для острых отравлений дихлорэтаном отсутствуют.

В порядке оказания первой помощи необходимо вызвать рвоту. При возможности — промыть желудок сорбентом (активированным углем).

По возможности в кратчайшие сроки для удаления всосавшегося яда произвести гемодиализ, форсированный диурез, перитонеальный диализ.

5.5. Токсины

Токсинами называют химические вещества, как правило, белковой природы микробного или животного (реже — растительного) происхождения, которые при попадании в организм человека вызывают острое отравление, а в тяжелых случаях — гибель.

По механизму токсического действия подавляющее большинство токсинов, представляющих опасность массовых поражений населения, являются нейротоксикантами, поэтому они и рассматриваются в данном разделе.

Возможные причины массовых поражений населения токсинами:

1) ряд токсинов стандартизован и принят на вооружение в странах, обладающих химическим оружием (например, США): XR — ботулинический токсин, PG — стафилококковый энтеротоксин;

2) токсины являются составным элементом так называемого микстного оружия: боеприпасы огнестрельного оружия,

содержащие еще и токсины. Проникая в рану, токсин быстро вызывает тяжелое отравление;

3) высока вероятность использования токсинов как диверсионных агентов или с террористическими целями. С этими целями может быть проведено искусственное микробное обсеменение, например, продуктов питания бактериальными штаммами с целью продуцирования токсинов;

4) некоторые токсины вырабатываются или накапливаются представителями морской флоры и фауны: рыбой фугу, некоторыми видами моллюсков и морских простейших, водорослей. При неправильной кулинарной обработке таких морепродуктов возможны случаи групповых отравлений.

5.5.1. Тетанотоксин

Тетанотоксин — экзотоксин, вырабатываемый *Clostridium tetani* (анаэробный микроорганизм, вызывающий заболевание столбняк при обсеменении раневых или ожоговых поверхностей).

Считается, что боевое применение тетанотоксина маловероятно. Вещество может рассматриваться лишь в качестве возможного диверсионного агента (Куценко С.А., 2004).

Физико-химические свойства. Тетанотоксин — белок, состоящий из двух субъединиц с молекулярной массой 100 и 50 кД. Растворим в воде. Как и всякий белок, термолабилен, т. е. разрушается при нагревании.

Токсичность. Для людей смертельная доза тетанотоксина составляет 0,2–0,3 мг.

Токсикокинетика. Единственный путь поступления — через раневую или ожоговую поверхность. При определенных обстоятельствах возможен парентеральный путь поступления. Через неповрежденную кожу в организм не проникает. При алиментарном поступлении разрушается в желудочно-кишечном тракте.

При внутримышечном введении лабораторным животным быстро попадает в кровь, где также достаточно быстро разрушается при участии протеаз до неактивных пептидов, а затем и аминокислот. Время нахождения в крови токсина не установлено. Будучи белком, вещество не проникает через ГЭБ. Полагают, что в двигательные ядра ЦНС поступает с помощью механизма ретроградного аксонального тока по волокнам нервных стволов, с окончаниями которых специфично связывается. Имеются доказательства способности токсина к трансинаптической миграции, т. е. переходу от одного нейрона к другому, диффундируя через синаптическую щель.

Механизм токсического действия изучен недостаточно. Тем не менее однозначно установлено, что тетанотоксин блокирует выброс ГАМК в синаптическую щель, т. е. является пресинаптическим блокатором высвобождения ГАМК. Достигнув ГАМК-ергических нейронов, токсин путем межнейронального транспорта проникает внутрь. В пресинаптической терминали тетанотоксин разрушается и выделяет полипептид, угнетающий механизм экзоцитоза ГАМК. Поскольку ГАМК — основной тормозный медиатор в ЦНС, то происходит полное угнетение механизмов торможения, что проявляется генерализованными, как правило тоническими, судорогами.

Клиника острого поражения (отравления). Отравление тетанотоксином описывается в литературе как заболевание столбняка. С момента обсеменения раневой поверхности скрытый период может продолжаться от нескольких часов до 3—5 сут. Первоначально возникают общие проявления интоксикации: недомогание, головная и мышечная боль, лихорадка, повышение потливости, слабость, сонливость. Затем развивается судорожный синдром, одним из первых проявлений которого выступает тризм жевательной мускулатуры (судорожные сокращения). Затем возникают приступы тонических судорог, захватывающих мышцы спины и конечностей. Поскольку сила разгибателей больше, чем у сгибателей (эволюционно все борются с земным притяжением), то возникает состояние, которое описывается как опистотонус: человек выгибается дугой, опираясь только на пятки и голову. Приступы судорог провоцируются внешним звуковым и тактильным раздражением, что говорит об утрате возвратного реципрокного торможения в ЦНС. Выраженность судорожных приступов столь велика, что порой приводит к разрывам мышц, компрессионным переломам позвоночника, переломам трубчатых костей. Длительное сокращение дыхательных мышц и диафрагмы делает невозможным дыхательный акт, что может привести к смерти от асфиксии. Страдания больного усугубляются тем, что сознание при этом, как правило, сохранено.

Лечение. Специфическим противоядием тетанотоксина является противостолбнячная сыворотка, содержащая антитела к веществу, а также противостолбнячный гамма-глобулин. Лечение должно осуществляться в условиях специализированного реанимационного отделения, где есть возможность перевода пострадавшего на искусственную вентиляцию легких после введения миорелаксантов.

С целью профилактики поражения тетанотоксином должна проводиться плановая иммунизация столбнячным анатоксином.

5.5.2. Ботулотоксин

Ботулотоксин — экзотоксин, выделяемый анаэробными бактериями *Clostridium botulini*. Вызывают заболевание, описываемое как *ботулизм*.

Первое описание вспышки массового отравления (ботулизма), обусловленного употреблением обсемененной (контаминированной) кровяной колбасы, было сделано в Германии в 1793 г. Тогда же был введен термин «ботулизм», который происходит от латинского *botulus* — колбаса. В конце XIX в. Ван Эрменген доказал связь ботулизма с действием токсина, вырабатываемого анаэробной бактерией, которая и получила название *Bacillus botulini*.

Причины возможных массовых поражений населения.

Очищенный ботулотоксин является табельным боевым отравляющим веществом. В армии США он имеет шифр XR.

Поскольку клостридии — анаэробные бактерии, отравления, в том числе и массовые, возможны при употреблении в пищу обсемененных консервов, солений, копченостей и т. д.

Физико-химические свойства. Ботулотоксин представляет собой белок молекулярной массой 150 тыс. дальтон, состоящий из двух субъединиц. Хорошо растворим в воде. В водных растворах устойчив к кипячению в течение часа.

Токсичность. Смертельная доза токсина для человека при алиментарном способе воздействия составляет около 3,5 мкг. Наибольшей токсичностью ботулотоксин обладает при попадании в организм через раневые поверхности (LD_{50} менее 1 нг/кг).

Токсикокинетика. Применение ботулотоксина как ОВ планируется в виде аэрозоля, что обуславливает пути поступления через органы дыхания и раневые поверхности. При ингаляции аэрозоля вещество адсорбируется на слизистой бронхов, где происходит его всасывание. Часть адсорбированного токсина мерцательным эпителием дыхательных путей выносится в ротовую полость, откуда он поступает в желудочно-кишечный тракт.

При употреблении зараженной пищи вещество проникает в организм через желудочно-кишечный тракт. В пищеварительном тракте ботулотоксин не разрушается протеолитическими ферментами. Токсин всасывается через слизистые оболочки желудка и кишечника, но, поскольку молекулярная масса токсина велика, скорость резорбции мала. Тонкие механизмы проникновения этого белкового вещества через слизистые оболочки не выяснены. Поступивший в кровь ботулотоксин избирательно захватывается терминалями холинергических волокон.

Механизм токсического действия. Ботулотоксин избирательно блокирует высвобождение ацетилхолина в пресинаптических терминалах. Токсин оказывает повреждающее действие на различные отделы нервной системы: нервно-мышечный синапс, окончания парасимпатических преганглионарных и постганглионарных нейронов. Наиболее уязвимыми являются нервно-мышечные синапсы.

Выделяют четыре периода действия ботулотоксина на синапс: 1) связывание токсина с плазматической мембраной холинергических нейронов; 2) эндоцитоз токсина и поступление его внутрь нервного окончания; 3) высвобождение действующей части из целостной молекулы токсина; 4) действие токсина как протеазы и разрушение специфических белков, участвующих в процессе экзоцитоза везикулярного пула ацетилхолина в синаптическую щель.

За процесс связывания с мембраной нейрона «ответственна» тяжелая субъединица молекулы токсина. Наивысшим сродством к токсину обладают окончания мотонейронов, иннервирующих поперечно-полосатую мускулатуру. Поступление токсина внутрь нейрона осуществляется путем эндоцитоза. В результате токсин оказывается внутри нервного окончания, заключенным в мембранные везикулы — в эндосомы. Высокомолекулярная субъединица токсина образует пору в мембране эндосомы, через которую легкая цепь проникает в цитозоль пресинаптической терминали. Легкая цепь токсина оказывает воздействие на субстратные белки. Она обладает пептидазной активностью и энзиматически расщепляет ряд белков в нервном окончании, важных для нормального высвобождения ацетилхолина из везикул. Это приводит к угнетению высвобождения ацетилхолина и в конечном счете к появлению основных признаков ботулизма.

Действие токсина продолжительно — до нескольких недель. На этом основании считается, что токсин вызывает необратимое повреждение пресинаптических структур. Восстановление нормальной иннервации мышц происходит в результате формирования новых синаптических контактов. Тем не менее структурно-морфологические изменения в пораженных синапсах не выявляются ни световой, ни электронной микроскопией.

Клиника острого отравления. Острое отравление ботулотоксином описывается как ботулизм. Клинические проявления манифестируют после продолжительного скрытого периода. Скрытый период составляет от нескольких часов до 1,5 сут (до 36 ч). Продолжительность периода зависит от дозы и пути поступления токсина в организм. Наименее продолжителен скрытый период при

попадании вещества на раневые поверхности. В периоде развернутых проявлений выделяют общетоксический, гастроинтестинальный и неврологический «паралитический» синдромы. Симптомы общетоксического действия появляются первыми: общее недомогание, головная боль, головокружение. К ним присоединяются тошнота, рвота, обильное слюнотечение, реже — диарея (гастроинтестинальный синдром). Через 1–2 сут постепенно развивается неврологическая симптоматика «паралитического» синдрома: постепенно развивающийся паралич поперечно-полосатой мускулатуры. Первым признаком ботулизма является диплопия (двоение в глазах) и птоз (опущение) век. Трудно объяснить причину, но факт состоит в том, что процесс поражения начинается с глазодвигательной группы мышц. Позже присоединяется паралич мышц глотки, пищевода, мягкого нёба (нарушается глотание, а жидкость при попытке глотания выливается через нос). Далее развивается паралич мышц гортани: появляется осиплость голоса, а затем полная афония. Затем присоединяется парез мимической мускулатуры, жевательных мышц, мышц шеи, верхних конечностей и т. д. Описанный порядок — характерный (патогномоничный) симптом для ботулизма: паралич нарастает в нисходящем направлении. «Паралитический» синдром постепенно нарастает, и смерть наступает от асфиксии в результате паралича дыхательной мускулатуры. При тяжелых поражениях смерть наступает на 3–5-й день заболевания. Сознание полностью сохраняется весь период интоксикации. Расстройства чувствительности при поражении ботулотоксином не развиваются.

Лечение. В настоящее время известно более 7 серологических типов токсина: А, В, С и т. д. Специфическим противоядием ботулотоксина является противоботулиническая сыворотка соответствующего серотипа (А, В, С и т. д.). В этой связи назначение сыворотки не всегда эффективно — достаточно сложно подобрать необходимый серологический тип, а токсин очень быстро поступает в структуры-мишени.

Оказание помощи должно осуществляться в специализированном стационаре, где есть возможность при появлении признаков угнетения дыхания перевести больного на искусственную вентиляцию легких.

Даже при своевременном оказании помощи летальность при отравлении ботулотоксином составляет 30%, а при несвоевременном оказании помощи может достигать 90%.

5.5.3. Сакситоксин. Тетродотоксин

Сакситоксин и тетродотоксин имеют много общего в своих характеристиках. Оба токсина обладают одинаковым механизмом действия — относятся к группе ингибиторов ионных (натриевых) каналов возбудимых мембран. Признаки острого отравления токсинами во многом сходны.

Боевое применение токсинов как ОВ маловероятно, поскольку их выработка — очень дорогостоящий процесс. Эти вещества рассматриваются как возможные диверсионные агенты.

Сакситоксин — «паралитический яд моллюсков» — выделен из морского моллюска *Saxidomus*, по имени которого токсин и был назван. В организме моллюска сакситоксин не синтезируется, а поступает туда с пищей: моллюск питается жгутиковыми, которые и выделяют токсин. Моллюски поглощают простейших, концентрируют в своих тканях токсин, становясь ядовитыми. Такие моллюски при употреблении их в пищу вызывают тяжелое отравление.

Тетродотоксин обнаружен в тканях различных живых существ: более 70 видов рыб, 5 видов лягушек, моллюсков. Самым известным «обладателем» тетродотоксина является рыба фугу — токсин содержится в ее половых железах. В Японии рыба фугу является деликатесом. Неумелое приготовление блюд из рыбы фугу — причина острых тяжелых отравлений.

Физико-химические свойства. Сакситоксин и тетродотоксин в чистом виде представляют собой аморфный (некристаллический) порошок. Хорошо растворяются в воде и в органических растворителях. Устойчивы в водных растворах.

Расчетная смертельная доза сакситоксина и тетродотоксина для человека составляет около 0,01 мг/кг.

Токсикокинетика. Основным путем поступления является алиментарный: употребление зараженной воды и пищи. Токсины быстро абсорбируются в кишечнике. Детально токсикокинетика не изучена. Дискуссионным остается вопрос о способности вещества проникать через гематоэнцефалический барьер. Через неповрежденную кожу вещества не проникают.

Механизм токсического действия. Тетродотоксин и сакситоксин являются ингибиторами ионных каналов возбудимых мембран: нейронов, поперечно-полосатой мускулатуры, миокардиоцитов, железистого эпителия.

Как известно, трансмембранный градиент концентрации ионов формирует потенциал покоя возбудимой мембраны, равный

примерно 90 мВ. Градиенты концентраций калия и хлора уравновешивают друг друга. Проницаемость натриевых каналов в покое ничтожно мала. Если возбудимая мембрана деполяризуется примерно на 15 мВ, электровозбудимые натриевые каналы открываются, проницаемость их для ионов резко возрастает — Na^+ устремляется в клетку. Трансмембранная разница потенциалов инвертируется: генерируется потенциал действия. Реполяризация мембраны достигается за счет выхода ионов калия из клетки. При этом восстанавливается и исходная проницаемость мембраны для натрия.

Тетродотоксин и сакситоксин полностью блокируют проникновение ионов Na^+ по ионным каналам внутрь клетки. Генерация потенциала действия становится невозможной. Нарушается проведение нервных импульсов по нейронам, миоциты не могут сокращаться. Человек умирает от асфиксии в результате паралича дыхательной мускулатуры, который обусловлен как нарушением проведения по нервным стволам импульсов от нейронов дыхательного центра, так и резким угнетением возбудимости самих мышц диафрагмы.

Клиника острого отравления. Ранними характерными признаками отравления являются парестезии («онемение», «покалывание») в области губ, языка, десен. Постепенно эти ощущения распространяются на шею, руки. Позже возникают тошнота, рвота, боли в животе, понос. В тяжелых случаях развивается паралич мышц глотки и гортани: затруднение глотания, осиплость голоса, иногда — афония. Затем паралич распространяется, охватывая все больше групп мышц. Сознание, как правило, сохраняется весь период интоксикации. Смерть наступает от паралича дыхательной мускулатуры и асфиксии в течение 24 ч с момента поступления токсина в организм.

Лечение. Специфических средств профилактики и терапии интоксикации нет. При тяжелых формах поражения единственным способом сохранения жизни является перевод пострадавшего на искусственную вентиляцию легких.

5.5.4. Батрахотоксин

Батрахотоксин — одно из самых токсичных из известных веществ.

Токсин не является белком, это стероидный алкалоид. Содержится в кожных железах некоторых видов короткоголовых лягушек

из рода листолазов (*Phyllobates*), обитающих в лесах Колумбии. Одно животное содержит около 50 мг батрахотоксина. Смертельная доза для человека составляет около 50 нг.

Использование батрахотоксина как химического оружия маловероятно, поскольку производство его дорого. Может использоваться как диверсионный агент. Так, еще индейцы Южной Америки смазывали токсином наконечники стрел, проводя по спине лягушки.

Механизм токсического действия. Батрахотоксин нарушает работу медленных ворот Na-канала возбудимых мембран. При связывании с токсином ворота остаются открытыми, что резко увеличивает проницаемость мембраны для Na. Трансмембранный потенциал падает, развивается стойкая деполяризация. Мембрана перестает генерировать потенциал действия. Механизм действия батрахотоксина противоположен механизму действия тетродотоксина. Более того, тетродотоксин *in vitro* (только!) устраняет нарушения ионной проницаемости, вызванные батрахотоксином.

Нарушения мембранной проницаемости универсальны для всех возбудимых тканей: нейронов, миоцитов, кардиомиоцитов. Поэтому батрахотоксин весьма условно можно назвать «нейротокси-кантом». Так, *причиной смерти* при отравлении батрахотоксином является резкое нарушение функций автоматизма и проводимости в миокарде: развиваются экстрасистолия и фибрилляция, что приводит к острой сердечно-сосудистой недостаточности. Смерть наступает через 5–8 мин после введения токсина.

Лечение: гипотетически патогенетическое. Специфические антитоды отсутствуют.

ГЛАВА 6

РАЗДРАЖАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

6.1. Раздражающее действие: определение. Вещества раздражающего действия

Раздражающим называется местное действие химических веществ на рецепторные образования в покровных тканях, приводящее к запуску чрезмерных защитно-приспособительных реакций, что вызывает полную утрату дееспособности (целенаправленной осознанной поведенческой деятельности).

Раздражающее действие -- это раздражение слизистой глаз (конъюнктивы), слизистых верхних дыхательных путей, в больших концентрациях — раздражение кожи. Такое действие присуще большому количеству химических соединений. Практически все сильнопахнущие или «агрессивные» вещества (кислоты и щелочи) при их ингаляционном поступлении вызывают раздражение слизистых и кожных покровов. Среди всего многообразия веществ, обладающих раздражающим действием, можно условно выделить группу таких, которые избирательно действуют на рецепторный аппарат рефлексогенных зон (т. е. поражение других органов и тканей возникает при действии в дозах, в сотни-тысячи раз превышающих дозы, вызывающие раздражение). Такие вещества обозначаются в токсикологии как вещества раздражающего действия.

Итак, токсиканты раздражающего действия (ирританты) — это группа соединений, избирательно действующих на рецепторный аппарат защитно-приспособительных рефлексов, т. е. вещества, вызывающие столь выраженное раздражение слизистых и покровных тканей, что оно приводит к полной утрате дееспособности.

Наиболее чувствительными к раздражению являются покровные ткани, в которых плотность нервных окончаний наивысшая, где они более доступны действию химических веществ. Это прежде всего конъюнктивы глаз, слизистые дыхательных путей.

Рецепторные образования в покровных тканях различной локализации имеют особенности строения. Это обуславливает различия в чувствительности рецепторов к различным веществам. На этом основании вещества раздражающего действия делят на три группы:

1) вещества слезоточивого действия (лакриматоры) — вещества, вызывающие преимущественное раздражение конъюнктивы глаз (галогенированные кетоны и нитрилы);

2) стерниты («чихательные» вещества) — вещества, избирательно действующие на слизистые верхних дыхательных путей (органические соединения мышьяка);

3) раздражающие вещества смешанного действия — оказывают одинаковое раздражающее действие и на конъюнктиву, и на верхние дыхательные пути, а при высоких концентрациях — на кожные покровы.

Причины (массовых) поражений веществами раздражающего действия:

1. Подавляющее большинство аварийно-опасных химических веществ обладает раздражающим действием, т. е. при возникновении очагов химического поражения в результате аварии на объектах химической промышленности в первую очередь поражения будут характеризоваться мощным раздражением покровных тканей и верхних дыхательных путей.

2. Вещества раздражающего действия состоят на снабжении в силовых структурах поддержания правопорядка практически в каждом государстве. Это так называемые полицейские газы. Они применяются для разгона несанкционированных демонстраций, при массовых нарушениях правопорядка, при угрозе насильственных действий со стороны организованных вооруженных формирований и пр. Анализ сообщений средств массовой информации позволяет сделать вывод, что в современном мире в последние 5–7 лет полицейские раздражающие вещества применяются 150–190 раз в год.

3. На вооружении армий стран, обладающих химическим оружием, состоят отравляющие вещества раздражающего действия,

которые предназначены для временного вывода из строя личного состава противника. Экстракт красного перца — капсаицин — по сути дела одно из первых ОВ. Факт его применения установлен еще во флоте Древнего Китая. Группа ОВ раздражающего действия широко применялась во время Первой мировой войны. Одно из ОВ, использованных в то время — адамсит, — до сих пор состоит на вооружении большинства армий. Очень широко ОВ раздражающего действия применялись в 1950-х гг. XX в. Францией во время войны в Корее, в 1960–1970-х гг. — США во время войны во Вьетнаме.

4. Вещества раздражающего действия — одни из наиболее вероятных диверсионных агентов и веществ, применяемых с террористическими целями. Так, например в одном из гипермаркетов Санкт-Петербурга в 2006 г. было применено раздражающее вещество, в результате поражения получили около 90 человек. Поражение раздражающими веществами при «обычных» действующих концентрациях, как считается, не должно приводить к тяжелым состояниям. Опыт применения таких веществ показывает, что в подавляющем большинстве случаев развивается обратимая транзиторная токсическая реакция. Однако каждый пострадавший стремится как можно быстрее выбраться из очага поражения. Это провоцирует панику, которая может сопровождаться большими жертвами.

5. В некоторых странах ирританты продаются для «индивидуального» использования в качестве средств самообороны.

Таким образом, группа веществ раздражающего действия — одна из самых актуальных для экстремальной токсикологии, поскольку поражение ими возможно как при чрезвычайных ситуациях мирного времени, так и при ведении боевых действий.

6.2. Патогенез острого поражения

«Структурой-мишенью» для ирритантов являются рецепторы рефлексогенных зон защитно-приспособительных рефлексов. Выделяют два механизма действия химических веществ на рецепторный аппарат:

1) прямое действие на мембранные структуры: ингибирование аринами SH-групп структурных белков; действие капсаицина на ионные каналы электровозбудимой мембраны;

2) опосредованное действие: активация образования в покровных тканях «медиаторов воспаления» (брадикинина, простагланди-

нов, серотонина и др.), которые вторично возбуждают рецепторный аппарат.

В результате активации рецепторного аппарата возникает мощный афферентный поток, который передается на нейроны желатинозной субстанции и чувствительные ядра спинного мозга, ядра тройничного и языкоглоточного нервов. Из первичных нервных центров сигнал поступает в вегетативные и двигательные ядра, расположенные в среднем и продолговатом мозге. Формируются безусловные рефлексы: кашель, насморк (ринорея), чихание, слезотечение, блефароспазм и др. Физиологический смысл этих реакций понятен — организм пытается «смыть» со слизистых вещество, вызвавшее мощную афферентацию.

Кроме каскада защитно-приспособительных реакций при действии ирритантов возникает интенсивная боль или ее патофизиологические аналоги (жжение, зуд). В физиологии сенсорных систем принято считать, что болевые ощущения могут возникать в результате трех процессов: 1) возбуждение специальных «рецепторов боли» — ноцицептивной системы, наличие которых в покровных тканях остается на сегодняшний день более или менее вероятностной гипотезой; 2) чрезмерное (запредельное) возбуждение любого афферентного канала воспринимается как боль (например, чрезмерная импульсация по каналу, передающему информацию о температуре кожи при действии высоких температур, воспринимается как боль); 3) ослабление функциональной активности систем подавления боли (антиноцицептивных). В них существенную роль играет опиоидергическая нейротрансмиссия (эндорфины, энкефалины, динарфины)

Таким образом, в результате прямого или опосредованного действия ирритантов на рецепторный аппарат возникают защитно-приспособительные рефлексы (слезотечение, кашель, насморк) и интенсивные болевые ощущения. Действие ирритантов — классический вариант *рефлекторного* действия «яда».

Основные клинические симптомы острого поражения веществами раздражающего действия в подавляющем большинстве случаев достаточно быстро купируются без каких-либо остаточных явлений. Такое быстрое обратное развитие клинических проявлений позволяет считать, что поражение ирритантами характеризуется развитием так называемой транзиторной токсической реакции. Клиническая картина острого отравления возникает при действии больших доз раздражающих веществ.

При воздействии раздражителей в сверхбольших дозах возникает реальная опасность для жизни пострадавших. В 1870 г. Кречмер описал рефлекс, формирующийся при раздражении аммиаком верхних дыхательных путей: в остром эксперименте было доказано, что вдыхание аммиака в больших концентрациях вызывает рефлекторную остановку дыхания (апноэ). Данный рефлекс может быть вызван и у человека: при вдыхании больших доз раздражителей возможна смерть от первичной рефлекторной остановки дыхания.

При воздействии в высоких концентрациях раздражающие вещества могут приводить к выраженному и стойкому бронхоспазму. Причина явления — активация раздражителями в легочной ткани тучных клеток, которые высвобождают активные вещества, вызывающие спазм гладкой мускулатуры бронхов.

При длительной ингаляции больших доз раздражителей (например, при невозможности покинуть зону заражения) у пораженного может развиться токсический отек легких (см. раздел «Пulьмонотоксичность»).

6.3. ОВ раздражающего действия: общая характеристика. «Полицейские газы»

Подавляющее большинство ОВ раздражающего действия являются твердыми кристаллическими веществами, практически не растворяющимися в воде.

Основные свойства некоторых ОВ раздражающего действия представлены в табл. 15.

Для применения (в военных или полицейских целях) раздражающих веществ необходимо использовать специальные устройства для диспергирования: генераторы аэрозолей, дымовые шашки, гранаты и пр. При применении «полицейских газов» аэрозоли и дымы быстро уносятся потоками воздуха (нестойкий очаг).

6.4. Основные проявления острого поражения

Проявления поражений различными слезоточивыми ОВ (хлор-ацетофеноном, CS, CR) в основном сходны.

При поражении *легкой степени* развивается транзиторная токсическая реакция. Поражение сопровождается выраженным ощущением жжения в глазах, иногда чувством боли, блефароспазмом (спазм мышц века), редко — светобоязнью. По выходе из зара-

Таблица 15

Свойства основных ОВ раздражающего действия (по Н.В. Саватееву, 1987)

Свойства	Хлор-ацетофенон (CN)	Хлорбензилхлорид малондинитрил (CS)	Адамсит (DM)	Дибензоксапин (CR)
Агрегатное состояние	Твердое	Твердое	Твердое	Твердое
Растворимость в воде	Плохая	Отсутствует	Практически отсутствует	Плохая
Запах	Ароматный	Перечно-жгучий	Отсутствует	Отсутствует
Боевое состояние	Аэрозоль	Аэрозоль, дым	Аэрозоль	Аэрозоль
Непереносимая токсодоза, г × мин/м³	0,08	0,02	0,015	0,001
Смертельная токсодоза, г × мин/м³	85	25	30	—
Преимущественное действие	Лакриматор	Лакриматор	Стернит	Лакриматор
Раздражающее действие на кожу	+	++	—	++

женной атмосферы явления раздражения сохраняются в течение 2–4 мин, а затем прекращаются.

При более сильном поражении — поражении *средней степени тяжести* — к явлениям раздражения глаз присоединяются выраженные проявления раздражения дыхательных путей: жжение во рту, носоглотке, в груди, обильная ринорея, саливация, мучительный сухой кашель. Иногда кашель столь упорный, что провоцирует рвоту. В большинстве случаев признаки поражения редуцируются в течение 20–30 мин после прекращения действия irritанта (выхода из очага).

Непереносимые субъективные ощущения, вызванные действием раздражающих веществ на слизистые глаз и дыхательных путей, объективно выражаются лишь в небольшой инъекции сосудов слизистой оболочки зева, слабой гиперемии гортани и полости носа, инъекцией склер.

При более длительной ингаляции развивается *тяжелое поражение*, в процесс вовлекаются более глубокие отделы дыхательных путей. Субъективно это выражается чувством удушья. Развиваются интенсивные «рвущие» загрудинные боли, которые по выраженности можно сравнить с ощущением ожога, боль иррадирует в голову, спину. Она бывает столь мучительна, что пораженные едва в состоянии переводить дыхание («каждый вдох причиняет неимоверные мучения»). Сильное раздражение дыхательных путей может привести к выраженному бронхоспазму.

При длительной экспозиции лакриматоров и стернитов в высокой концентрации возможны летальные исходы. *Причиной смерти*, как правило, является токсический отек легких. Большие дозы irritантов могут вызвать рефлекторную остановку дыхания и сердечной деятельности.

6.5. Оказание помощи.

Мероприятия медицинской защиты

Современный (общевойсковой или гражданской обороны) фильтрующий противогаз надежно защищает органы дыхания и глаза от воздействия ОВ раздражающего действия. При угрозе поражения АОВ, обладающими выраженным раздражающим действием (хлор, аммиак), следует применять противогазы со специальными фильтрующими элементами.

Для оказания первой помощи пораженным используется летучий анестетик фицилин. Он выпускается в ампуле в ватно-марлевой оплетке. Одна ампула содержит 0,894 г фторотана, 0,621 г циклогексана, 0,598 г бутилацетата и 0,04 г ментола. Ампула раздавливается, содержимое пропитывает ватно-марлевую оплетку, которую помещают под шлем-маску противогаса пораженного. Испаряясь, местный анестетик поступает в органы дыхания и прекращает поток афферентной импульсации.

Исторический интерес представляет предшественник фицилина — комплекс летучих анестетиков, входивший в рецептуру «противодымная смесь (ПДС)».

После выхода из зоны заражения для уменьшения явлений раздражения необходимо промыть глаза и полость рта 2% водным раствором соды, при отсутствии — чистой водой.

При стойком болевом синдроме пострадавший направляется в лечебные учреждения для оказания врачебной помощи. Могут использоваться различные летучие анестетики, а при мучительном некупируемом кашле — вплоть до наркотических анальгетиков.

Учитывая сохраняющуюся угрозу развития отека легких, больные с тяжелыми формами поражений при некупируемом болевом синдроме должны находиться под активным врачебным наблюдением в условиях терапевтического стационара не менее 48 ч.

6.6. Медико-тактическая характеристика очага поражения

При применении ОВ раздражающего действия создаются очаги, которые могут быть систематизированно описаны следующим образом:

1. По скорости действия: очаг поражения веществом быстрого действия — поражение развивается практически мгновенно, уже в течение нескольких секунд-минут с момента воздействия вещества.
2. По стойкости заражения: большинство боевых ОВ формируют очаг нестойкого заражения — поражающие концентрации вещества сохраняются не более 1 ч (10–20–30 мин в зависимости от погодных условий).

Исключение составляют боевые ОВ раздражающего действия, которые создают очаги достаточно стойкого заражения. Так, во Вьетнаме армией США применялись две рецептуры: CS-1 и CS-2. Рецепт-ура CS-1 заражала территорию примерно на 2 нед, а CS-2 — более стойкая рецептура, в которой каждая частица кристаллического CS покрыта водоотталкивающей пленкой из силикона, вызывала зара-жение местности на срок до месяца (Мясников В.В., 1984).

3. По конечному эффекту поражения: очаг поражения инкапа-ситантом — ОВ раздражающего действия не предназначены для уничтожения личного состава противника, их тактическое назначе-ние — временное выведение противника из строя.

ГЛАВА 7

ПУЛЬМОНОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

7.1. Путьмонотоксичность: определение.

Путьмонотоксиканты

Путьмонотоксичность (путьмонотоксическое действие) — свойство химических веществ, действуя на организм, вызывать структурно-функциональные нарушения в системе внешнего дыхания.

Соответственно вещества, для которых такое действие является преимущественным (т. е. возникает при дозах, меньших, чем дозы, вызывающие другие токсические эффекты), называются *веществами путьмонотоксического действия* или *путьмонотоксикантами*.

Формально действие этих веществ может быть описано как местное действие на аэрогематический барьер; но тяжесть состояния пораженных и пессимальный прогноз при тяжелых поражениях выводит эти вещества из группы веществ местного действия.

Имея большую площадь поверхности (около 70 м²), легкие постоянно подвергаются воздействию ксенобиотиков, содержащихся во вдыхаемом воздухе. В подавляющем большинстве случаев такие воздействия никак не проявляют себя. Если же вещество способно вызывать какие-либо нарушения в легких, то могут формироваться различные формы токсического процесса:

1) явление раздражения дыхательных путей — транзиторная токсическая реакция, характеризующаяся каскадом чрезмерных защитно-приспособительных реакций: кашель, насморк, чихание, обильное выделение слизи слизистой верхних дыхательных путей (бронхорея) и пр.;

2) химический ожог дыхательных путей — в результате прижигающего действия ТХВ возникает деструкция слизистой дыхательных путей и ее эсквамация (такой процесс описывается в патанатомии

как «псевдомембранозное воспаление»). Как правило, в результате прижигающего действия развивается ларинготрахеобронхит. При тяжелых формах возможен отек слизистой гортани, что описывается как стридор, может вызвать смерть от удушья (асфиксии);

3) токсический пневмонит (называемый иногда пневмонией, что не совсем корректно, поскольку пневмония — инфекционное поражение паренхимы легких);

4) токсический отек легких (ТОЛ) — синдром повышенной гидратации легких. Токсический отек легких является вариантом одного из универсальных патологических процессов — респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ), но конкретно химической этиологии.

Возникновение той или иной формы токсического процесса при прочих равных условиях зависит от следующих факторов:

1) наличие раздражающего действия у токсичного химического вещества (ТХВ);

2) наличие прижигающего действия у ТХВ — способность вызывать деструкцию покровных тканей, в данном случае — слизистого слоя дыхательных путей (верхних, а при большой экспозиции — и дистальных отделов бронхиального дерева). Прижигающее действие — способность вызывать химический ожог — определяется окислительно-восстановительным потенциалом вещества, т. е. является ли данное вещество сильным окислителем (кислотой) или восстановителем (щелочью). Образно можно охарактеризовать такое свойство как «агрессивность» вещества.

3) экспозиция (длительность воздействия) и концентрация ТХВ во вдыхаемом воздухе:

а) вещества с выраженным окислительно-восстановительным потенциалом («агрессивные») при малых концентрациях вызывают раздражение дыхательных путей, а при больших концентрациях способны вызывать ожог слизистых дыхательных путей;

б) вещества, обладающие раздражающим действием при большой дозе (длительной экспозиции и при большой концентрации), способны вызвать токсический отек легких;

4) водорастворимость ТХВ и растворимость в липидах — чем меньше водорастворимость ТХВ, тем ниже вещество «проникает» по трахеобронхиальному дереву и поражает более глубокие отделы вплоть до аэрогематического барьера. И наоборот, хорошо растворимые в воде вещества, растворяясь в слизи верхних и средних дыха-

тельных путей, реализуют свое токсическое (как правило, прижигающее) действие на уровне дыхательных путей и лишь при большой экспозиции поражают аэрогематический барьер. Водорастворимые вещества достигают глубоких отделов легких при дыхании через рот, что наблюдается при физической нагрузке либо когда человек находится в бессознательном состоянии. В обоих случаях степень поражения паренхимы легких токсикантами при прочих равных условиях увеличивается.

Таким образом, некоторые ТХВ обладают способностью нарушать функцию внешнего дыхания. Такие вещества, как уже было сказано, определяются как пульмонотоксиканты. Подавляющее большинство пульмонотоксикантов действуют ингаляционно и реализуют свое токсическое действие на месте контакта с покровными тканями. Такое действие в общей токсикологии обозначается как *местное действие* токсикантов. Однако следует иметь в виду, что целый ряд веществ способен вызывать токсический отек легких не ингаляционно, а при поступлении во внутренние среды организма, т. е. обладает *резорбтивным* пульмонотоксическим действием.

7.2. Возможные причины массовых поражений пульмонотоксикантами

К числу пульмонотоксикантов относится гигантское количество высокотоксичных веществ, являющихся предметом изучения экстремальной токсикологии, т. е. ОВ и АОХВ, обладающих пульмонотоксическим действием. В силу либо высокой токсичности либо масштабов использования в народно-хозяйственной деятельности наибольшую *опасность* представляют химические соединения следующих групп:

- галогены: хлор, фтор;
- ангидриды кислот: оксиды азота, оксиды серы;
- аммиак;
- галогенпроизводные угольной кислоты: фосген, дифосген;
- изоцианаты (метилизоцианат) и многие др.

Систематизируя возможные причины воздействия пульмонотоксикантов, можно выделить следующие основные *причины массовых поражений* населения пульмонотоксикантами:

1. Разрушение промышленных объектов. Можно утверждать, что до 70–80% АОХВ обладают пульмонотоксичным действием, т. е. при разрушении промышленных объектов с вероятностью до 70–80% возникнет очаг поражения, в котором в первую очередь

будут возникать поражения органов внешнего дыхания. К таким промышленным объектам относятся по крайней мере следующие:

- станции по хлорированию воды — содержат большие запасы газообразного хлора, хранящегося под давлением;
- большие промышленные хладокомбинаты — в холодильных агрегатах таких комбинатов используют как хладагент аммиак (в отличие от бытовых холодильников, в которых используется фреон);
- объекты химической промышленности, осуществляющие синтез полимерных материалов, производство лакокрасочных материалов, производство азотистых удобрений (содержат большие запасы хранения аммиака, летучих кислот, хлора и пр.);
- фармацевтические производства (кислоты, метилизоционат и пр.);
- железнодорожные магистрали, по которым в больших объемах транспортируются кислоты (например, азотная, серная), хлор, аммиак и пр.

2. Применение боевых отравляющих веществ (ОВ) из класса «удушающих ОВ»: фосген, дифосген, фосгеноксим, хлорпикрин. Данная группа ОВ состоит на снабжении в каждой армии тех стран, которые обладают химическим оружием.

3. Воздействие продуктов горения полимерных материалов. В современном домостроении используется большое число полимерных материалов. Все они проходят сертификацию, в том числе на «пожаробезопасность». Но тем не менее при термической деструкции (в результате действия высоких температур во время пожара) из многих материалов выделяются продукты, способные вызвать в том числе токсический отек легких. К таким продуктам термодеструкции относятся прежде всего оксиды азота.

4. Воздействие продуктов пиролиза средств объемного пожаротушения. Для тушения пожаров в больших зданиях используют так называемые средства «объемного пожаротушения» — фреоны (аналогичны по строению фреонам в холодильнике). Эти вещества не поддерживают горение, что и используется в пожаротушении. Но для человека эти вещества очень опасны. В неизмененном виде фреоны вызывают классическое «неэлектролитное» действие: человек без изолирующих средств защиты (поставляющих кислород для дыхания) погибает от острейшей гипоксической гипоксии. Горение фреоны не поддерживают, но одним из продуктов пиролиза

(термической деструкции в огне пожара) фреонов является фосген, т. е. «классический» пульмонотоксикант.

4. Воздействие веществ раздражающего действия в больших концентрациях или при длительной экспозиции. К веществам раздражающего действия относятся, например, так называемые полицейские газы. При большой дозе эти вещества способны вызвать отек легких.

7.3. Патогенез токсического отека легких

Паренхима легких образована огромным количеством альвеол. Альвеолы представляют собой тонкостенные микроскопические полости, открывающиеся в терминальную бронхиолу. Несколько сотен тесно примыкающих друг к другу альвеол образуют респираторную единицу — ацинус.

В альвеолах осуществляется газообмен между вдыхаемым воздухом и кровью. Суть газообмена состоит в диффузии кислорода из альвеолярного воздуха в кровь и диоксида углерода из крови в альвеолярный воздух. Движущей силой процесса является разница парциальных давлений газов в крови и альвеолярном воздухе.

Барьер на пути диффундирующих газов в легких — аэрогематический барьер (рис. 11), который состоит из: 1) альвеолоцита I порядка; 2) интерстициального пространства — пространства между двумя базальными мембранами, заполненного волокнами и интерстициальной жидкостью и 3) эндотелиальных клеток капилляров (эндотелиоцитов).

Альвеолярный эпителий образуется клетками трех типов. Клетки первого типа представляют собой сильно уплощенные структуры, выстилающие полость альвеолы. Именно через эти клетки осуществляется диффузия газов. Альвеолоциты второго типа участвуют в обмене сурфактанта — поверхностно-активного вещества, содержащегося в жидкости, выстилающей внутреннюю поверхность альвеол. Уменьшая силу поверхностного натяжения стенок альвеол, это вещество не позволяет им спадаться. Клетки третьего типа — это легочные макрофаги, фагоцитирующие чужеродные частицы, попавшие в альвеолы.

Водный баланс жидкости в легких в норме обеспечивается двумя механизмами: регуляцией давления в малом круге кровообращения и уровнем онкотического давления в микроциркуляторном русле.

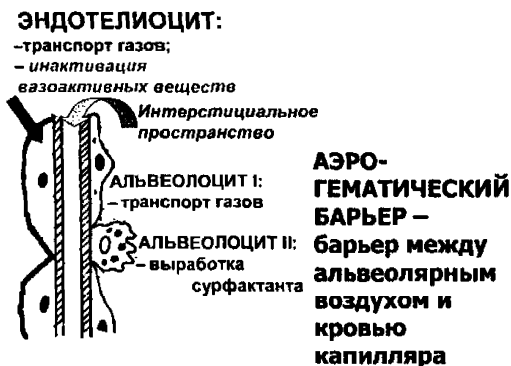


Рис. 11. Структурно-функциональная схема аэрогематического барьера

Повреждение альвеолоцитов приводит к нарушению синтеза, выделения и депонирования сурфактанта, увеличению проницаемости альвеолярно-капиллярного барьера, усилению экссудации отечной жидкости в просвет альвеолы. Повреждение эндотелия усиливает проницаемость альвеолярно-капиллярного барьера. Кроме того, следует помнить, что одной из «недыхательных» функций легких является метаболизм вазоактивных веществ (простагландинов, брадикининов и пр.) эндотелиоцитами капилляров. Повреждение эндотелиоцита приводит к накоплению вазоактивных веществ в микроциркуляторном русле, что, в свою очередь, вызывает повышение гидростатического давления. Эти гемодинамические нарушения в легких изменяют нормальное соотношение вентиляции и гемоперфузии.

В зависимости от скорости течения отека легких пульмонотоксиканты делятся на вещества, вызывающие отек «быстрого типа» и «замедленного типа». В основе — различия в пусковых звеньях патогенеза (табл. 16)

Патогенез отека «медленного» типа. Повреждение аэрогематического барьера приводит к усилению проницаемости барьера. Проницаемость капиллярной и альвеолярной частей барьера изменяется не одновременно. Вначале усиливается проницаемость эндотелиального слоя, и сосудистая жидкость пропотевает в интерстиций, где временно накапливается. Эту фазу развития отека легких называют интерстициальной. Во время интерстициальной

Особенности патогенеза токсического отека легких разного типа

Звенья патогенеза	Отек легких (основной эффект)	
	«быстрый»	«медленный»
Структура-«мишень»	Альвеолоциты I типа, слизистая трахеобронхиального дерева	Эндотелиоциты
Пусковой механизм	Деструкция мембраны альвеолоцита, повышение проницаемости	Накопление брадикинина, повышение давления в микроциркуляторном русле
Скрытый период	1–2 ч	От 4–6 ч до 1–2 сут
Причина смерти	Гипоксическая гипоксия: нарушение проницаемости аэрогематического барьера	

фазы компенсаторно, примерно в 10 раз ускоряется лимфоток. Эта приспособительная реакция оказывается недостаточной, и отечная жидкость постепенно проникает через слой деструктивно измененных альвеолярных клеток в полости альвеол, заполняя их. Такая фаза развития отека легких называется альвеолярной и характеризуется появлением отчетливых клинических признаков.

Уже на ранних этапах развития токсического отека легких изменяется паттерн (глубина и частота) дыхания. Увеличение в объеме интерстициального пространства приводит к тому, что меньшее по сравнению с обычным растяжение альвеол при вдохе служит сигналом к прекращению вдоха и началу выдоха (активация рефлекса Геринга–Брейера). Дыхание при этом учащается и уменьшается его глубина, что ведет к уменьшению альвеолярной вентиляции. Дыхание становится неэффективным, нарастает гипоксическая гипоксия.

При прогрессировании отека жидкость заполняет бронхиолы. Вследствие турбулентного движения воздуха в дыхательных путях из отечной жидкости, богатой белком и обрывками сурфактанта, образуется пена.

Таким образом, патогенетическая суть отека легких — увеличение гидратации легочной ткани. Отек легких имеет две фазы в своем развитии: (1) выход плазмы крови в интерстициальное пространство — интерстициальная фаза, а затем (2) альвеолярная фаза — жидкость прорывается в просвет альвеол и дыхательные пути. Успе-

ненная отечная жидкость заполняет легкие, развивается состояние, обозначавшееся в терапии ранее как «утопление на суше».

Особенности отека «быстрого» типа заключаются в том, что происходит повреждение мембран альвеолоцитов и эндотелиоцитов. Это приводит к резкому повышению проницаемости барьера для интерстициальной жидкости, которая достаточно быстро заполняет полость альвеол (быстрее наступает альвеолярная фаза). Отечная жидкость при отеке быстрого типа содержит больше белка и обрывков сурфактанта, что замыкает «порочный круг»: отечная жидкость, обладая высоким осмотическим давлением, увеличивает поступление жидкости в просвет альвеол.

Значительные изменения при отеке легких наблюдаются в *периферической крови*. По мере нарастания отека и выхода сосудистой жидкости в интерстициальное пространство увеличивается содержание гемоглобина (на высоте отека оно достигает 200–230 г/л) и эритроцитов (до $7-9 \times 10^{12}/л$), что может быть объяснено не только сгущением крови, но и выходом форменных элементов из депо (одна из компенсаторных реакций на гипоксию).

Газообмен в легких затрудняется при повреждении любого элемента аэрогематического барьера — альвеолоцитов, эндотелиоцитов, интерстиция. В результате нарушения газообмена развивается гипоксическая гипоксия (кислородное голодание). Нарушение газообмена является основной причиной гибели пораженных.

7.4. Классификация пульмонотоксикантов

Для построения классификации веществ пульмонотоксического действия необходимо принять несколько допущений (условий): 1) практически все вещества, обладающие пульмонотоксичностью, обладают и другими *дополнительными* токсическими эффектами, если принять пульмонотоксичность за *основной эффект*; 2) дополнительными эффектами могут быть прижигающее действие (способность вызывать ожог слизистых и покровных тканей), нейротоксичность и общедовитое действие (способность нарушать энергетический обмен); 3) в зависимости от особенностей пульмонотоксического действия отек легких может быть разделен на «быстрый» и «медленный», что позволяет разделить все пульмонотоксиканты на вещества быстрого и замедленного действия.

Классификация пульмонотоксикантов

«Дополнительный» эффект	Токсический отек легких («основной» эффект)	
	«быстрый»	«медленный»
Слабое прижигающее действие	Хлорид серы	Фосген, дифосген
Сильное прижигающее действие	Хлор, бром, соляная кислота, азотная кислота	Фосгеноксим
Нейротоксическое действие	Аммиак	—
Общеядовитое действие	Оксиды азота, сероводород	Оксиды серы

Таким образом, классификация пульмонотоксикантов (табл. 17) строится по двум «осям»: 1) скорость развития отека легких; 2) вариант «дополнительного» токсического действия.

7.5. Клиника токсического отека легких

В тяжелых случаях течение поражения пульмонотоксикантами может быть разделено на четыре периода: период контакта, скрытый период, развитие токсического отека легких, а при благоприятном течении — период разрешения отека.

В *период контакта* выраженность проявлений зависит от раздражающего действия вещества и его концентрации. В небольшой концентрации в момент контакта явлений раздражения обычно не бывает. С увеличением концентрации появляются неприятные ощущения в носоглотке и за грудиной, наблюдаются затруднение дыхания, слюноотечение, кашель. Эти явления исчезают при прекращении контакта.

Скрытый период характеризуется субъективным ощущением благополучия. Продолжительность его для веществ «медленного» действия в среднем составляет 4–6–8 ч. Для веществ «быстрого» действия скрытый период, как правило, не превышает 1–2 ч. Длительность скрытого периода определяется дозой вещества (концентрацией и длительностью экспозиции), поэтому возможны и резкое сокращение скрытого периода (мнее 1 ч), и увеличение до 24 ч. Патогенетически скрытому периоду соответствует интерстициальная фаза отека легких.

Основные проявления интоксикации отмечаются в *периоде токсического отека легких*, когда отечная жидкость поступает

в альвеолы (альвеолярная фаза). Одышка постепенно нарастает до 50–60 дыханий в минуту (в норме 14–16). Она носит инспираторный характер. Появляется мучительный упорный кашель, не приносящий облегчения. Постепенно начинается выделение изо рта и носа большого количества пенистой мокроты. Выслушиваются влажные хрипы разных калибров: «клокочущее дыхание». По мере нарастания отека жидкость заполняет не только альвеолы, но также бронхиолы и бронхи. Максимального развития отек достигает к концу первых суток.

Условно выделяют в течении отека два периода: период «синей» гипоксии и период «серой» гипоксии. Кожные покровы приобретают синюшную окраску в результате гипоксии (синий тип гипоксии), а в крайне тяжелых случаях в результате декомпенсации сердечно-сосудистой системы синяя окраска сменяется на пепельно-серую, «землистую» (серый тип гипоксии). Пульс замедлен. Артериальное давление падает.

Обычно отек легких достигает максимума через 16–20 ч после воздействия. На высоте отека наблюдается гибель пораженных. Смертность при развитии альвеолярной стадии отека составляет 60–70%.

Причиной смерти выступает острая гипоксия смешанного генеза: 1) гипоксическая — резкое снижение проницаемости аэрогематического барьера в результате отека, вспенивания отечной жидкости в просвете терминальных отделов бронхиального дерева; 2) циркуляторная — развитие острой декомпенсированной сердечно-сосудистой недостаточности в условиях острой гипоксии миокарда («серая» гипоксия); нарушение реологических свойств крови («загущение») в результате отека легких.

Патолого-анатомическая картина легких при отеке описывается как «пестрое» или «шоковое» легкое. Легкие увеличены в размере, имеют большую массу. При разрезе — стекает жидкость. Разрез имеет характерную картину: серые участки спавшейся ткани (участки сниженной пневматизации) чередуются со светлыми участками эмфизематозно измененной ткани и темно-красными участками, имbibированными кровью. Такая картина «пестрого» легкого — общий вариант для РДСВ, что и позволило дать еще одно название: «шоковое» легкое.

При благоприятном течении интоксикации с 3–4-го дня наступает *период разрешения отека*: резорбция жидкости лимфатической системой, усиление оттока с венозной кровью, и на 7–10-е сут альвеолы полностью освобождаются от жидкости.

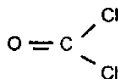
Период редукции отека характеризуется нарушениями местной иммунорактивности, что обуславливает возможность присоединения вторичной инфекции. Развитие пневмонии может явиться причиной смерти в более поздние сроки (8–15-е сут). Для профилактики и лечения инфекционных осложнений необходимо назначение антибактериальной (антибиотики широкого спектра действия) и иммуностропной терапии (тимоген, цитовир-3 и пр.).

7.6. Частная токсикология пульмонотоксикантов

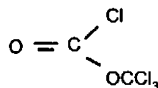
7.6.1. Фосгены

Источники контакта. Фосгена и дифосген — табельные боевые ОВ.

Фосгены относятся к группе галогенпроизводных угольной кислоты. Помимо фосгена в качестве ОВ рассматривается трихлорметилловый эфир угольной кислоты — дифосген. Вещества обладают практически одинаковой биологической активностью. Принято считать, что действие дифосгена обусловлено расщеплением его молекулы на две молекулы фосгена при контакте с тканями легких (Франке З., 1973).



Фосген



Дифосген

Фосген получен в 1812 г. английским химиком Деви, наблюдавшим взаимодействие хлора с оксидом углерода на солнечном свете, что и дало название вещества (от греч. *фосген* — светорожденный). Применялся широко как ОВ в Первую мировую войну всеми странами. Впервые применен в 1915 г. Германией. Считается, что за время Первой мировой войны среди всех погибших в результате применения ОВ почти 80% составили погибшие в результате отравления фосгеном.

Фосген и его производные являются важным исходным продуктом синтеза пластмасс, синтетических волокон, красителей, пестицидов. Поэтому производство этого вещества во всех странах с развитой химической промышленностью неуклонно возрастает.

Фосген является одним из токсичных продуктов термической деструкции хлорорганических соединений (фреоны, поливинилхлоридный пластик, тефлон, четыреххлористый углерод), что также

необходимо учитывать при организации оказания помощи в очагах аварий и катастроф.

Физико-химические свойства. Фосген в обычных условиях — бесцветный газ. Обладает характерным фруктовым запахом, который описывается как «запах герани», «запах гнилых яблок» или «запах прелого сена».

Газообразный фосген в 2,48 раза тяжелее воздуха.

В воде растворяется плохо: в одном объеме воды — два объема газообразного фосгена (примерно 0,8%). Хорошо растворяется в органических растворителях. При взаимодействии с водой фосген гидролизуется до соляной и угольной кислот.

Токсикокинетика. Фосген действует только ингаляционно, вызывает специфическое «удушающее» действие: отек легких. В момент контакта раздражающим действием практически не обладает (немой контакт).

Во внутренние среды фосген не проникает, разрушаясь в крови малого круга.

Токсичность. Концентрация 1 г/м^3 при экспозиции 5 мин более чем в 50% случаев ведет к смерти. Смертельная токсодоза (LCt_{50}) составляет $3,20 \text{ г} \times \text{мин/м}^3$.

Токсикодинамика (механизм токсического действия): вызывает отек легких «медленного» типа. Фосген не задерживается в дыхательных путях вследствие низкой гидрофильности. Поражение легких является следствием прямого повреждения веществом клеточных структур аэрогематического барьера. По механизму токсического действия фосген относится к алкилирующим агентам, способным связываться с SH^- , NH_2^- и COO^- -группами биологических молекул. Это действие и обуславливает повреждение белковых структур, в первую очередь — мембран, эндотелиоцитов, альвеолоцитов. Взаимодействуя с альвеолоцитами II типа, токсикант повреждает их, угнетая активность ферментов синтеза сурфактанта.

Клиника острого поражения (отравления) соответствует картине токсического отека легких «медленного» типа.

7.6.2. Хлор

Источники контакта. Хлор был первым веществом, примененным в качестве боевого ОВ (22 апреля 1915 г. у г. Ипр). В настоящее время хлор как ОВ не рассматривается.

Тем не менее хлор — одно из актуальнейших веществ для экстремальной токсикологии. Миллионы тонн хлора ежегодно

получаются и используются для технических нужд: химического синтеза (60–70%), очистки воды (10%), отбеливания целлюлозы и тканей (20%) и др. Хлор сохраняется и транспортируется в сжиженном виде под повышенным давлением. В случае аварий на объектах производства, хранения, транспортировки и использования возможно массовое поражение людей. *Поэтому хлор — это АОХВ!*

Физико-химические свойства. Хлор — газ желтовато-зеленого цвета с характерным удушливым запахом, примерно в 2,5 раза тяжелее воздуха. Распространяясь в зараженной атмосфере, он следует рельефу местности, затекая в ямы и укрытия.

Химически очень активен. При растворении в воде образует хлористоводородную и хлорноватистую кислоты. Является сильным окислителем.

Хорошо адсорбируется активированным углем.

Токсичность. Обладает выраженным раздражающим и прижигающим действием: уже в минимальных концентрациях ($0,01 \text{ г/м}^3$) хлор раздражает дыхательные пути, действуя в более высоких концентрациях (более $0,1 \text{ г/м}^3$), вызывает тяжелый ожог дыхательных путей. Пребывание в атмосфере, содержащей хлор в концентрациях $1,5\text{--}2 \text{ г/м}^3$, сопровождается быстрым (через 2–4 ч) развитием отека легких.

Токсикокинетика. Путь поступления — только (!) ингаляционный. За пределы малого круга кровообращения хлор не выходит

Токсикодинамика: развитие отека «быстрого» типа. Механизм повреждающего действия хлора на клетки дыхательной системы связывают с его высокой окислительной активностью, способностью при взаимодействии с водой образовывать соляную и хлорноватистую кислоты. Хлорноватистая кислота образует в цитозоле клеток хлорамины, имеющие достаточно высокую биологическую активность, может взаимодействовать с ненасыщенными связями жирных кислот фосфолипидов и образовывать пероксиды, блокировать сульфгидрильные группы олигопептидов и белков.

Клиника острого поражения. При ингаляции чрезвычайно высоких концентраций развивается молниеносная форма: смерть может наступить уже при первых вдохах зараженного воздуха. Причина смерти — рефлекторная остановка дыхания и сердечной деятельности.

При ингаляции высоких концентраций развивается химический ожог слизистой дыхательных путей («ожог легких»). Практически

с начала воздействия появляется надрывный, мучительный кашель, позже присоединяется одышка, причем в дыхании участвуют добавочные дыхательные мышцы. Пораженный старается занять вынужденное положение, облегчающее дыхание, разрывает ворот одежды. Одновременно отмечается крайняя слабость. Нередко отравленные падают и лишаются возможности покинуть пораженную зону. Пострадавший погибает через 20–30 мин после вдыхания хлора в больших концентрациях.

В случаях менее тяжелого отравления в момент воздействия пострадавшие ощущают резкое жжение в области глаз и верхних дыхательных путей, стеснение дыхания. Пострадавший старается как можно быстрее покинуть «зараженную атмосферу». Через некоторое время после выхода из зоны поражения может наступить некоторое облегчение состояния (скрытый период), однако в отличие от поражения фосгеном полная ремиссия не наступает: сохраняется упорный лающий кашель, болезненные ощущения по ходу трахеи.

Через некоторое время (от нескольких часов до суток) состояние вновь ухудшается, усиливаются кашель и одышка до 40–50 дыханий в минуту. Пострадавший теряет сознание и погибает при явлениях острой дыхательной недостаточности. Если отек легких не приводит к гибели, то возможна редукция отека. Явления бронхита и пневмонии могут наблюдаться в течение нескольких недель.

7.6.3. Оксиды азота. Пары азотной кислоты

Источники контакта. Оксиды азота: закись — N_2O ; окись — NO ; трехокись — N_2O_3 ; двуокись — NO_2 ; четырехокись — N_2O_4 ; пятиокись — N_2O_5 . Наибольшее значение с точки зрения опасности воздействия на человека имеют диоксид (NO_2) и монооксид (NO) азота.

Оксиды азота входят в состав так называемых взрывных и пожароопасных газов, образующихся при стрельбе, взрывах. При этом содержание оксидов азота в воздухе может возрастать до 20–40%, что приводит к интоксикации. Оксиды азота образуются при горении полимерных материалов при пожарах.

Азотная кислота широко применяется в химической промышленности.

Токсикокинетика: путь поступления ингаляционный.

Токсичность. При ингаляции оксиды азота представляют опасность уже в концентрации $0,1 \text{ г/м}^3$, а при концентрации $0,5\text{--}0,7 \text{ г/м}^3$ возможно развитие отека легких.

Токсикодинамика. Обладают раздражающим действием. Наиболее типичным для оксидов азота является удушающее действие, приводящее к развитию отека легких. В основе действия лежит способность веществ активировать свободно-радикальные процессы в клетках аэрогематического барьера. Так, NO_2 , взаимодействуя в водной среде с кислородом, инициирует образование супероксидных и гидроксильных радикалов, перекиси водорода. Действуя на глутатион, аскорбиновую кислоту, токоферол и т. д., токсикант повреждает низкомолекулярные элементы антирадикальной защиты клеток. В результате активируется перекисное окисление липидов и повреждаются биологические мембраны клеток, формирующих альвеоларно-капиллярный барьер. Кроме удушающего действия оксиды азота способны образовывать метгемоглобин — обладают общеядовитым действием.

Клиника острого отравления. Интоксикация оксидами азота в зависимости от концентрации веществ во вдыхаемом воздухе может развиваться либо по удушающему (токсический отек легких), либо по шокоподобному (метгемоглинообразование, ожог легких) типу.

Вдыхание диоксида азота в очень высоких концентрациях приводит к быстрому развитию нитритного шока, часто заканчивающегося гибелью пострадавших. В основе нитритного шока лежит химический ожог легких и массивное образование в крови метгемоглобина.

7.7. Основные направления терапии токсического отека легких

Для прекращения дальнейшего поступления токсиканта в организм пораженным надевают противогаз. Необходимо немедленно эвакуировать пораженных из очага.

За всеми лицами, доставляемыми из зон поражения пульмонотоксикантами, устанавливается активное врачебное наблюдение на срок не менее 48 ч. Периодически проводятся клинико-диагностические исследования.

Антидотов для пульмонотоксикантов нет.

При выраженном раздражении дыхательных путей может использоваться препарат *фицилин* — смесь летучих анестетиков.

Оказание помощи при развивающемся токсическом отеке легких включает следующие направления:

1) снижение потребления кислорода: физический покой, температурный комфорт, назначение противокашлевых средств (физическая нагрузка, упорный кашель, дрожательный термогенез увеличивает потребление кислорода);

2) кислородотерапия — концентрация кислорода должна быть не более 60% для предотвращения перекисного окисления липидов в скомпрометированных мембранах;

3) ингаляция противовспенивающих средств: антифомсилан, раствор этилового спирта;

4) снижение объема циркулирующей крови: форсированный диурез;

5) «разгрузка» малого круга: ганглиоблокаторы;

6) инотропная поддержка (стимуляция сердечной деятельности): препараты кальция, сердечные гликозиды;

7) «стабилизация» мембран аэрогематического барьера: глюкокортикоиды ингаляционно, прооксиданты.

7.8. Медико-тактическая характеристика очага поражения пульмонотоксикантами

Медико-тактическая характеристика возможных очагов поражения веществами пульмонотоксического действия включает следующие позиции:

1) *стойкость заражения*: очаг нестойкого заражения (все пульмонотоксиканты — газообразные вещества и не способны долго сохраняться на местности поражающие концентрации);

2) *скорость поражения* (скорость действия):

— вещества, вызывающие «отек быстрого действия» (хлор, аммиак), — очаг поражения веществами быстрого действия (скрытый период от нескольких минут до 1–2 ч);

— вещества, вызывающие «замедленный» отек, — очаг поражения веществами медленного действия (скрытый период от 6–8 ч до 1–2 сут);

3) *конечный эффект поражения* (тактическая группа) — очаг поражения веществами смертельного действия.

ГЛАВА 8

ОБЩЕЯДОВИТОЕ ДЕЙСТВИЕ

8.1. Общеядовитое действие: определение. Классификация веществ общеядовитого действия

Общеядовитое действие — *токсическое* действие химических веществ на механизмы биоэнергетического обмена в организме.

Вещества, первичным механизмом токсического действия которых является нарушение энергетического обмена, объединяются в группу веществ общеядовитого действия.

Из курса биохимии и нормальной физиологии известно, что основным содержанием биоэнергетических процессов в организме является непрерывное поддержание на постоянном уровне концентрации аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), связи которой богаты энергией (макроэргические связи). Источником энергии в организме является процесс биологического окисления субстратов, образующихся в ходе метаболизма питательных веществ. Для обеспечения этих процессов нужна доставка кислорода к тканям и поставка субстрата.

В целом процесс энергетического обмена называется «дыхание». Условно дыхание делится на *внешнее дыхание*, которое включает собственно внешнее дыхание — транспорт газов через аэрогематический барьер и газотранспортную функцию крови, обеспечивающей транспорт кислорода к тканям; и *тканевое дыхание*: биологическое окисление субстрата и окислительное фосфорилирование в митохондриях. Вещества, способные первично нарушать разные звенья (этапы) дыхания, т. е. вещества общеядовитого действия, так и делятся: на «*яды*» крови и *тканевые «яды»* (рис. 12). Учитывая особую значимость и обособленность механизма действия, вещества,

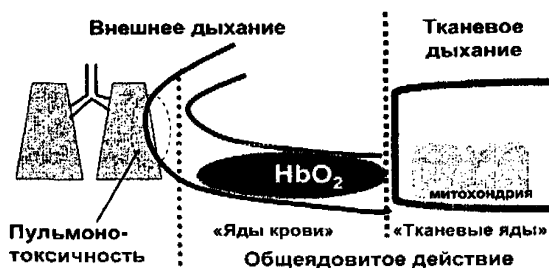


Рис. 12. Энергетический обмен: «мишени» токсического действия

нарушающие функцию аэрогематического барьера, выделяются в отдельную группу пулмонотоксикантов.

Дальнейшая классификация (деление на группы) зависит от действия веществ на «структуры-мишени» (табл. 18).

Таблица 18

Классификация веществ общеядовитого действия

Группы веществ по механизму действия/ тип токсической гипоксии		Примеры веществ
Яды крови (гемическая гипоксия)		
Яды гемоглобина	Карбоксигемоглобино-образователи	Угарный газ
	Метгемоглобино-образователи	Нитрит натрия, оксиды азота, анилин
Гемолитические яды		Уксусная кислота, арсин (мышьяковистый водород), стибин (сурьмянистый водород)
Тканевые яды (тканевая гипоксия)		
Ингибиторы цикла Кребса		Фторацетат
Ингибиторы цепи дыхательных ферментов		Цианиды, синильная кислота
Разобщители окислительного фосфорилирования		Динитроортокрезол, динитроортотолуол

Характеристика каждой группы будет дана далее в соответствующем разделе.

8.2. Особенности патогенеза острого поражения веществами общедовитого действия

Исходя из механизма токсического действия — нарушения механизмов биоэнергетики токсический процесс, развивающийся при остром отравлении (поражении) веществами общедовитого действия, имеет следующие особенности:

- скорость развития острой интоксикации (короткий скрытый период);

- бурное течение токсического процесса;

- клиника отравления в первую очередь определяется нарушениями со стороны ЦНС — формируется острая церебральная недостаточность, что может проявляться синдромами угнетения сознания (оглушение, сопор, кома), гипоксическими судорогами, «центральным» угнетением дыхания (острой дыхательной недостаточностью).

По сути клинических проявлений вещества общедовитого действия — это нейротоксиканты непрямого (опосредованного) действия, т. е. клиника острого отравления данными веществами в первую очередь проявляется острой церебральной недостаточностью, которая вызвана нарушением энергетического обмена, а не прямым действием на механизмы биоэлектrogenеза (генерации и проведения нервного импульса).

Адекватная функциональная активность центральной нервной системы (ЦНС) полностью утрачивается при значимом снижении или прекращении снабжения мозга кислородом. Мозг, составляя 2–5% от общей массы тела, потребляет до 25% всего кислорода, поступающего в организм. При этом нейроны, составляя 5–7% от общей массы мозга (остальной объем занимают клетки нейроглии), потребляют 25–35% кислорода, доставляемого в мозг. Таким образом, нейроны, составляя 0,5–1% массы тела, потребляют до 10% всего кислорода, поступающего при дыхании. Столь высокое потребление кислорода объясняется особенностями метаболизма нейронов. Мозговая ткань (в отличие, например, от мышечной) не содержит «местных» запасов кислорода. Нейроны практически не способны переходить на анаэробный путь метаболизма. Необратимые изменения в нейронах наступают уже спустя 4–5 мин после полного прекращения снабжения мозга кислородом. Другие ткани, даже с гораздо большим потреблением кислорода, способны переживать полное прекращение поступления кислорода (аноксию) в течение десятков минут — нескольких часов. Так, например,

в почках скорость потребления кислорода в 2 раза выше, чем потребление кислорода мозгом. Однако почки могут переносить аноксию до 40—50 мин. Причиной такой «диспропорции» является разница в «целях» метаболизма. В нейронах до 90% вырабатываемой нейронами энергии расходуется на механизмы биоэлектрогенеза: поддержание электрохимического градиента возбудимых мембран, метаболизм медиаторов. В почечном эпителии энергия расходуется на пластический обмен и поддержание проницаемости. При гипоксии почки, безусловно, снижают свою функциональную активность, но необратимой деструкции тканей долго не происходит (что, например, позволяет использовать почку для трансплантации).

8.3. Токсикология оксида углерода

8.3.1. Возможные причины острых отравлений

Оксид углерода (угарный газ) является продуктом неполного сгорания углерода. Он образуется в качестве примеси везде, где происходит горение углеродсодержащих веществ (топка печей, эксплуатация двигателей внутреннего сгорания, горение древесины, горение полимерных материалов и пр.).

Групповые (массовые) поражение угарным газом возможны в результате следующих причин:

1. Пожары. В 30—35% случаях смерть на пожарах обусловлена не термической травмой (ожоги), а изолированным токсическим действием продуктов горения. Основной компонент продуктов горения — угарный газ.

2. Нарушение правил эксплуатации отопительных устройств (печей, каминов, калориферов и др.). Основным нарушением правил эксплуатации отопительных устройств является преждевременное прекращение доступа кислорода: закрытие вышки в печи, шиберы в камине и пр. В результате в условиях дефицита кислорода углеводородное сырье (дрова, уголь и пр.) выделяет не углекислый газ, а оксид углерода — угарный газ. В результате неправильной эксплуатации отопительных устройств, работающих на экзотермическом выделении тепла при сгорании дров, угля или углеводородного сырья, происходит заполнение помещения угарным газом, что и является причиной острого отравления лиц, находящихся в помещении.

3. Работа двигателей внутреннего сгорания в замкнутом пространстве (в ангарах, гаражах и пр.). При работе двигателей

в замкнутом плохо вентилируемом пространстве довольно быстро нарастает содержание угарного газа как одного из продуктов выхлопных газов. У людей, находящихся в данном помещении, возникает острое отравление угарным газом.

4. Взрывные и пороховые газы содержат угарный газ, что может привести к острым отравлениям.

5. Движение автоколонны в условиях лесистой местности или в ущельях и низинах. Движение автоколонны осуществляется с малой скоростью (20–40 км/ч). Лесистый или низинный рельеф местности не позволяет проходить смене воздушных масс. В результате в приземном слое воздушных масс накапливаются выхлопные газы с большим содержанием оксида углерода. Экипаж машин, замыкающих колонну, подвергается риску получить отравление угарным газом.

8.3.2. Физико-химические свойства

Угарный газ (CO) — бесцветный газ, не имеющий запаха. Плотность по воздуху 0,97. Поскольку газ легче воздуха, зоны нестойкого химического заражения на открытом пространстве могут формироваться лишь в очагах обширных пожаров.

В воде и плазме крови растворяется мало (около 2% по объему), лучше в спирте.

Плохо сорбируется активированным углем и другими пористыми материалами, что не позволяет использовать для защиты обычный фильтрующий противогаз (!).

На воздухе горит синим пламенем с образованием диоксида углерода. При нормальной температуре превращение CO в CO₂ идет при участии катализаторов, например гопкалита: смеси двуокиси марганца (60%) и окиси меди (40%).

8.3.3. Токсикокинетика

Токсичность. Отчетливая клиника острого поражения развивается при содержании угарного газа в воздухе более 0,1 об.%. Пребывание в атмосфере, содержащей 0,01 об.% угарного газа (0,2 мг/л), при физической нагрузке допустимо не более 1 ч.

Токсикокинетика. Единственный способ поступления угарного газа в организм — ингаляционный. Оксид углерода при вдыхании зараженного воздуха легко преодолевает аэрогематический барьер и проникает в кровь. Скорость насыщения крови оксидом углерода

увеличивается при физической нагрузке. Выделение оксида углерода из организма происходит в неизменном состоянии также через легкие. Период полувыведения составляет 2–4 ч.

8.3.4. Механизмы токсического действия

«Структурой-мишенью» для оксида углерода являются хромо-протеиды, содержащие двухвалентное железо. Оксид углерода активно взаимодействует с многочисленными гемсодержащими протеидами: гемоглобином, миоглобином, цитохромами дыхательной цепи и др. (рис. 13). С трехвалентным железом вещество не взаимодействует.

В первую очередь оксид углерода, проникший в кровь, вступает во взаимодействие с двухвалентным железом гемоглобина (Hb) эритроцитов, образуя карбоксигемоглобин (HbCO). Относительное сродство гемоглобина к оксиду углерода (CO) примерно в 300–350 раз выше, чем к кислороду.

Карбоксигемоглобин не способен транспортировать кислород. Развивается гемический тип гипоксии.

Дополнительным механизмом токсического действия CO на гемоглобин является механизм нарушения кооперативного взаимодействия. Молекула гемоглобина состоит из четырех субъединиц. Присоединение кислорода к одной единице облегчает присоединение к трем остальным. Этот феномен описывается как кооперативное взаимодействие гемоглобина,



Рис. 13. Механизмы токсического действия оксида углерода (схема)

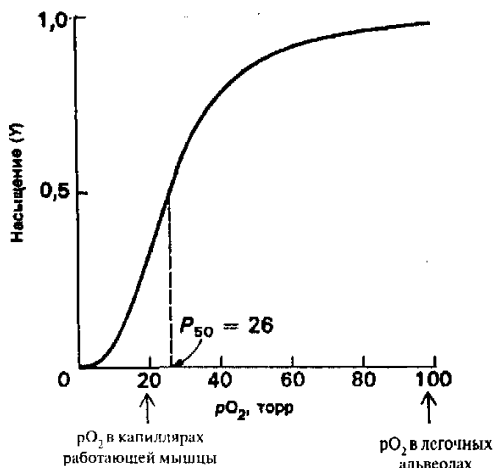


Рис. 14. Зависимость концентрации оксигемоглобина от концентрации кислорода («кривая Холдена»)

которое объясняет «S-образный» характер «кривой Холдена», описывающей насыщение кислородом гемоглобина (рис. 14). В диапазоне концентраций кислорода 20–30 мм рт. ст. происходит не линейное, а лавинообразное насыщение гемоглобина кислородом.

Как было показано Дж. Холдейном в его классических опытах по физиологии дыхания, угарный газ нарушает так называемое гем-гем-взаимодействие. Присоединение СО хотя бы к одной субъединице гема резко повышает сродство кислорода к железу гема. В результате процесс диссоциации НbО в тканях резко затрудняется, т. е. остальные три субъединицы гема «не работают». Данный эффект еще более усиливается по мере развития интоксикации и понижения парциального давления CO_2 в крови и тканях, что описывается как эффект Бора.

Угарный газ взаимодействует не только с гемоглобином, но также с цитохромами цепи дыхательных ферментов (цитохромом- α , цитохромом-с), угнетая тем самым биоэнергетические процессы в тканях. Цитохромы становятся уязвимыми в состоянии Fe^{+2} , в котором они находятся в условиях гипоксии. Так замыкается «порочный круг»: инактивация гемоглобина приводит к гипо-

ксии, которая усугубляется ингибированием цепи дыхательных ферментов.

Угарный газ активно взаимодействует с миоглобином. Миоглобин — мышечный аналог гемоглобина, состоящий из одной молекулы глобина, связанной с гемом, в поперечно-полосатой мускулатуре выполняет функцию депо кислорода. Взаимодействие оксида углерода с миоглобином приводит к образованию карбоксимиоглобина. Нарушается обеспечение работающих мышц кислородом. Этим объясняют развитие у отравленных такого типичного для отравлений угарным газом симптома, как грубая выраженная мышечная слабость. Образованием карбоксимиоглобина объясняют другой типичный симптом: розовое окрашивание кожных покровов. Однако следует иметь в виду, что этот симптом выражен, как правило, при ингаляции «чистого» угарного газа, например при нарушении правил пользования печами (раннее закрытие печной трубы). При поражении продуктами горения на пожаре розовое окрашивание кожных покровов встречается не часто, поскольку пострадавшие доставляются со следами сажи и копоти на покровах.

8.3.5. Клиника отравления угарным газом

Раздражающим действием оксид углерода не обладает, поэтому контакт с веществом остается незамеченным («немой контакт»).

Тяжесть клинической картины отравления угарным газом определяется содержанием СО во вдыхаемом воздухе, длительностью воздействия, интенсивностью физической активности пострадавшего.

Существует корреляция между уровнем карбоксигемоглобина в крови и выраженностью клинической картины отравления (табл. 19). При концентрации 20% карбоксигемоглобина наблюдается легкая степень отравления. Интоксикация средней степени тяжести развивается при содержании карбоксигемоглобина 30–50%, тяжелая — около 60% и выше. Смертельные исходы при отравлении СО наблюдаются при уровне НbСО в крови 60–70%.

По степени тяжести острое отравление принято подразделять на легкое, среднее и тяжелое.

Легкая степень отравления формируется при действии относительно невысоких концентраций угарного газа. Она характеризуется сильной головной болью, головокружением, шумом в ушах, потемнением в глазах, ощущением «пульсации височных артерий».

Клиника острого отравления угарным газом

Клиническая форма / степень тяжести		HbCO, %	Основные проявления
Типичная форма	Легкая	20–30	Оглушение, сонливость
	Средняя	30–50	Сопор, мышечная слабость
	Тяжелая	50–70	Судороги, кома, острая дыхательная недостаточность
Молниеносная форма		—	Рефлекторная остановка дыхания, судороги, смерть

Пораженные постепенно теряют сознание. Развиваются тахикардия, повышение артериального давления, одышка как компенсаторные реакции на гипоксию. При прекращении поступления яда в организм все перечисленные симптомы в течение нескольких десятков минут-часа проходят без каких-либо последствий.

При продолжительном поступлении оксида углерода в организм (при утрате сознания или во сне) или при действии более высоких концентраций развивается *отравление средней степени тяжести*. Сознание «затемняется», угнетается до уровня оглушения — сопора (больной в ответ на внешние стимулы может лишь издавать нечленораздельные звуки и выполнять некоординированные движения). Появляется выраженная мышечная слабость. Слизистые оболочки и кожа приобретают розовую окраску. Одышка усиливается, пульс учащается. Артериальное давление после кратковременного подъема, связанного с возбуждением симпатико-адреналовой системы и выбросом катехоламинов из надпочечников, снижается.

При отравлении средней степени тяжести в большинстве случаев через несколько часов после прекращения действия яда состояние пострадавших практически полностью нормализуется. Могут в течение 2–3 сут сохраняться головная боль, сонливость, головокружение, лабильность пульса и артериального давления (развивается астенический синдром).

Тяжелое отравление характеризуется **быстрой** потерей сознания вплоть до комы (больной не реагирует на внешние стимулы и болевые раздражения). На высоте гипоксии могут развиваться судороги клонико-тонического характера (некоординированные сокращения больших мышечных групп). Кожные покровы и слизистые оболочки могут приобрести ярко-розовый цвет: признак высокого содержания карбоксигемоглобина в крови и образования карбо-

ксимиоглобина. Если в этот период пострадавший не погибает, то он длительное время (до 12–24 ч) находится в коме. При длительности комы более трех суток прогноз становится неблагоприятным. При отсутствии эффективной помощи и лечения больной может погибнуть от нарастающей дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

При благоприятном течении отравления и своевременном оказании медицинской помощи симптомы интоксикации исчезают и через 3–5 дней состояние пострадавшего нормализуется.

В случае высокого содержания во вдыхаемом воздухе оксида углерода (1–3 об.%) на фоне пониженного парциального давления кислорода (до 9–12 об.%) — ситуация, возникающая при больших пожарах — может развиваться *молниеносная форма отравления*. Пораженный быстро (практически мгновенно) теряет сознание, происходит *рефлекторная* остановка дыхания, реже — сердечной деятельности. Развиваются генерализованные судороги. Наступает смерть. Механизм остановки дыхания при молниеносной форме рефлекторный. Сверхбольшая концентрация СО вызывает перевозбуждение хеморецепторов каротидного гломуса. Избыточная афферентация из каротидного гломуса вызывает запредельное торможение в стволовых центрах — дыхательном и сосудодвигательном. Дыхание останавливается. Синонимичным термином выступает определение молниеносной формы как *синкопальной* формы отравления.

8.3.6. Антидотная терапия

Транспорт кислорода от легких к тканям осуществляется двумя способами: 1) гемоглобином в форме оксигемоглобина (HbO) и 2) плазмой свободно растворенного кислорода. Кислородная емкость крови складывается из оксигемоглобина и растворенного кислорода. В форме оксигемоглобина переносится 20 мл на 100 мл крови. В растворенном состоянии плазмой крови переносится около 0,2 мл O_2 на 100 мл крови. В нормальных условиях эта величина не имеет практического значения. Однако растворимость кислорода как любого газа прямо пропорционально зависит от давления газа над жидкостью: чем больше давление, тем больше газа растворяется в жидкости. Оказывается, что при увеличении давления воздуха до 1,5 атм кислорода, растворенного в плазме, становится достаточно для поддержания нормального уровня дыхания. Такой метод «подачи» кислорода получил название «оксигенобаротерапия»

(ОБТ)»: терапия кислородом (оксигено-) под повышенным давлением (баро-). Синонимичный термин — «гипербарическая оксигенация» (ГБО).

Таким образом, *кислород является антидотом угарного газа*. Механизм антидотного действия кислорода складывается из следующих процессов: 1) транспорт к тканям и замещение ингибированного гемоглобина — физиологический механизм; 2) ускорение диссоциации карбоксигемоглобина — биохимический механизм; 3) стимуляция цитохромоксидаз тканевого дыхания.

В идеале кислород должен подаваться под давлением, но это не всегда возможно. При отсутствии технической возможности провести ОБТ необходимо обеспечить ингаляцию кислорода при обычном давлении.

Современным антидотом угарного газа является препарат «Ацизол» (бис-(1-виниламидазол)-цинкдиацетат) — комплексное соединение цинка, которое при действии на гемоглобин способствует восстановлению кооперативного взаимодействия гемов, уменьшает сродство гема к оксиду углерода. Препарат рекомендуют применять внутримышечно в форме 6% раствора на 0,5% растворе новокаина в объеме 1,0 мл на человека в возможно более ранние сроки после воздействия СО. В случае тяжелого отравления допускается повторное введение ацизола в той же дозе не ранее чем через 1 ч после первой инъекции. **Применение ацизола не заменяет проведения оксигенотерапии.** Неоспоримым преимуществом ацизола является возможность его профилактического использования. При угрозе острого воздействия угарного газа препарат может быть введен профилактически за 10–15 мин до входа в аварийную зону (например, такое применение препарата возможно личным составом аварийно-спасательных партий при планируемом входе в зараженную атмосферу).

Назначение средств, возбуждающих дыхание и сердечную деятельность (дыхательных и сердечных analeптиков типа кордиамина, кофеина, бемегида, этимизола и пр.) на фоне гипоксии и угнетения дыхания противопоказано! В условиях гипоксии введение таких средств у тяжело пораженных вызывает после небольшого «пробуждающего действия» более глубокое угнетение ЦНС и ухудшение состояния.

8.3.7. Качественные методы определения карбоксигемоглобина в крови

Для уточнения диагноза отравления оксидом углерода производится определение НbСО в крови. При отсутствии современных

приборов химико-токсикологического анализа могут использовать-ся качественные физико-химические методы (экспресс-методы).

Биохимической основой экспресс-методов определения HbCO в крови является стойкость карбоксигемоглобина, большая, чем у оксигемоглобина. Используются следующие реакции: проба с разведением, проба с кипячением, проба со щелочью, проба с медным купоросом, проба с формалином и др. Чувствительность экспресс-методов находится в пределах 25–40% HbCO .

При направлении проб крови в химико-токсикологическую лабораторию для определения наличия HbCO необходимо исключить контакт содержимого пробирок с воздухом, например, путем насаживания вазелинового масла.

8.3.8. Технические средства защиты

В качестве технических средств защиты от угарного газа используют противогазы. Обычный фильтрующий противогаз не «задерживает» (не сорбирует) угарный газ. Для защиты органов дыхания используется специальный гопкалитовый патрон, который содержит катализатор — гопкалит — смесь двуокиси марганца (60%) и окиси меди (40%), на поверхности которого оксид углерода окисляется до двуокиси углерода. Гопкалитовый патрон по форме напоминает обычный противогазный фильтр. Гопкалитовый патрон присоединяется через гофрированную трубку к шлем-маске противогаза, что и обеспечивает защиту.

Гопкалитовый патрон не эффективен при концентрации оксида углерода более 1 об. %.

При больших концентрациях угарного газа должен использоваться изолирующий противогаз.

8.4. Ингибиторы цепи дыхательных ферментов

Процесс биологического окисления состоит в отщеплении с помощью соответствующих энзимов (дегидрогеназ) от субстратов цикла трикарбоновых кислот атомов водорода (H) и переносе их в форме протонов (H^+) и электронов (e^-) по цепи дыхательных ферментов на кислород. Дыхательная цепь — это последовательность связанных друг с другом окислительно-восстановительных пар молекул — переносчиков протонов, электрохимический потенциал которых постепенно понижается. При таком «постепенном» окислении организму удастся обеспечить очень высокий КПД утилизации химической энергии, запасенной в окисляющихся субстратах:

в форме АТФ утилизируется около 42% энергии; около 58% рассеивается в форме тепла (Куценко С.А., 2004).

Токсичность целого ряда веществ определяется способностью ингибировать дыхательные ферменты, что приводит к прекращению образования макроэргов. Наиболее известный токсичный агент из веществ данной группы — синильная кислота и ее соли — цианиды.

Аналогичным механизмом обладают сероводород (H_2S), метанол (формальдегид), азиды (азид натрия — NaN_3), яды некоторых животных и другие вещества. Фосфин (PH_3) также относится к ингибиторам цепи дыхательных ферментов.

8.5. Синильная кислота и ее соединения

Синильная кислота (цианистоводородная кислота) впервые синтезирована шведским ученым Карлом Шееле в 1782 г. Считается, что и сам К. Шееле был жертвой своего открытия, поскольку умер при невыясненных обстоятельствах в своей лаборатории.

Ядовитые свойства кислоты сразу стали предметом пристального интереса. Большинство криминальных отравлений в XIX в. — отравления синильной кислотой. Этот «ажиотажный спрос» на вещество прекратился только с момента открытия способов индикации цианидов в биосредах.

Высокая токсичность синильной кислоты побудила Наполеона предпринять попытку наполнять ею артиллерийские снаряды. Боевой эффект не был достигнут, поскольку пары синильной кислоты быстро рассеивались в атмосфере (пары легче воздуха).

В качестве отравляющего вещества синильная кислота впервые применена 12 июля 1916 г. на р. Сомме французскими войсками против немецких войск. Выраженный боевой эффект получить опять-таки не удалось. Попытки «утяжелить» пары синильной кислоты путем добавления треххлористого мышьяка, хлорного олова и хлороформа также не привели к созданию эффективных боевых отравляющих веществ.

Замещение атома водорода в синильной кислоте галоидами ведет к образованию галоидцианов. Плотность паров галогенированных производных достигает 7, что позволяет создавать поражающие концентрации ОВ. Хлорциан ($ClCN$) как отравляющее вещество впервые был применен в период Первой мировой войны в октябре 1916 г. французскими войсками. Бромциан ($BrCN$) впервые применен в 1916 г. австро-венгерскими войсками. Оба соединения (особенно $ClCN$) по токсичности близки к синильной кислоте. Хлорциан и бромциан действуют аналогично HCN , но обладают и раздражающим действием.

Синильная кислота и ее производные использовались фашистами в газовых камерах в концентрационных лагерях.

Источники контакта. В настоящее время в качестве ОВ применение синильной кислоты в чистом виде маловероятно. Могут использоваться галогенированные производные синильной кислоты: хлорциан, бромциан.

Использование производных синильной кислоты высоковероятно в качестве диверсионных агентов (для заражения продуктов питания или водоисточников).

Синильная кислота и ее соли получили широкое применение: 1) в золотодобывающей промышленности для извлечения золота и серебра из руд; 2) в химической промышленности при синтезе нитрильного каучука, синтетических волокон, пластмасс и т. д.

Синильная кислота встречается в растениях в форме гетерогликозидов. Около 2 тыс. видов растений содержат CN-содержащие гликозиды. Например, в виде амигдалина HCN содержится в семенах горького миндаля (2,5–3,5%), в косточках персиков (2–3%), абрикосов и слив (1–1,8%), вишни (0,8%) и др.

8.5.1. Физико-химические свойства

Синильная кислота — бесцветная прозрачная *летучая жидкость* (синильная кислота кипит при $+25,7^{\circ}\text{C}$, замерзает при $-13,4^{\circ}\text{C}$). Относительная плотность ее паров по воздуху равна 0,93 — не способна создавать стойкое заражение на открытой местности.

Пары синильной кислоты плохо поглощаются активированным углем, но хорошо сорбируются другими пористыми материалами.

Синильная кислота имеет характерный запах — запах *горького миндаля*.

При взаимодействии со щелочами HCN образует соли: цианистый калий, цианистый натрий и т. д., которые по токсичности не уступают самой синильной кислоте. Синильная кислота является слабой кислотой и может быть вытеснена из своих солей другими, даже самыми слабыми, кислотами (например, угольной). Поэтому соли синильной кислоты необходимо хранить в герметически закрытой посуде.

В водных растворах кислота и ее соли диссоциируют с образованием иона CN^- .

Синильная кислота относится к некумулятивным ядам. Это подтверждается тем, что в концентрации менее $0,04 \text{ г/м}^3$ HCN не вызывает симптомов интоксикации при длительном (более 6 ч) пребывании человека в зараженной атмосфере.

8.5.2. Токсикокинетика. Токсичность

Основным путем проникновения паров синильной кислоты в организм является ингаляционный. Отравление синильной кислотой возможно при ингаляции ее паров. LC_{50} составляет $2 \text{ г} \times \text{мин}/\text{м}^3$. Проникновение яда через кожу возможно при создании высоких концентраций ее паров в замкнутом пространстве (камере).

Смертельное отравление солями синильной кислоты возможно при алиментарном пути поступления с зараженной водой или пищей. При отравлении через рот смертельными дозами для человека являются: $\text{HCN} - 1 \text{ мг/кг}$; $\text{KCN} - 2,5 \text{ мг/кг}$; $\text{NaCN} - 1,8 \text{ мг/кг}$.

При приеме внутрь кислоты и ее солей всасывание начинается уже в ротовой полости и завершается в желудке. Попад в кровь, вещество быстро диссоциирует, и ион CN^- распределяется в организме. Благодаря малым размерам он легко преодолевает различные гистогематические барьеры.

Некоторая часть синильной кислоты выделяется из организма в неизмененном виде с выдыхаемым воздухом (поэтому от отравленного пахнет горьким миндалем).

8.5.3. Механизм токсического действия

«Структурой-мишенью» для CN^- -иона являются хромопротеиды, содержащие железо в третьей валентности. Последовательная передача электронов от одного цитохрома к другому в цепи дыхательных ферментов приводит к окислению и восстановлению находящегося в них железа ($\text{Fe}^{3+} \leftrightarrow \text{Fe}^{2+}$). Как известно, цепь дыхательных ферментов содержит последовательные цитохромы b, C_1 , C, a и a_3 . Конечным звеном цепи цитохромов является цитохромоксидаза. Установлено, что циан-ионы (CN^-), растворенные в крови, достигают тканей, где вступают во взаимодействие с трехвалентной формой железа цитохрома a_3 -цитохромоксидазы (с Fe^{2+} цианиды не взаимодействуют!). Соединившись с цианидом, цитохромоксидаза утрачивает способность переносить электроны на молекулярный кислород.

Таким образом, цианиды угнетают цепь дыхательных ферментов. Вследствие ингибирования одного из цитохромов блокируется вся дыхательная цепь и развивается *тканевая гипоксия*. Кислород с артериальной кровью доставляется к тканям в достаточном количестве, однако он не усваивается и переходит в неизмененном виде в венозное русло. Венозная кровь становится высокоокисигенированной — артериовенозная разница по кислороду падает до 0 (в норме

она составляет 6 об. %), что придает кожным покровам и слизистым розовую окраску

8.5.4. Клиника острого отравления

В результате отравления цианидами развивается тканевая гипоксия, которая в первую очередь проявляется острой церебральной недостаточностью (нарушениями функции центральной нервной системы).

При ингаляционном действии паров синильной кислоты в сверхвысоких дозах развивается *молниеносная форма* отравления. Пострадавший после двух-трех вдохов теряет сознание. Развиваются генерализованные судороги. Останавливается дыхание и сердечная деятельность. Наступает смерть от асфиксии.

При классическом *остром течении* в развитии интоксикации можно выделить несколько периодов (рис. 15).

Период начальных явлений при действии паров синильной кислоты характеризуется легким раздражением слизистых оболочек верхних дыхательных путей и конъюнктивы глаз, неприятным жгуче-горьким вкусом во рту. Ощущается запах горького миндаля. Возникают слюнотечение, тошнота, затем — головокружение, головная боль, боль в области сердца, тахикардия, учащение дыхания как компенсаторная реакция на начинающуюся гипоксию. Перечисленные признаки появляются почти сразу после воздействия яда. Скрытого периода практически нет.

При алиментарном пути поступления цианидов (солей синильной кислоты) первичные проявления интоксикации развиваются спустя некоторое время (20–30 мин).

Диспноэтический период характеризуется развитием мучительной одышки: наблюдается резко выраженное увеличение частоты и глубины дыхания. Развивающаяся одышка носит компенсаторный характер в ответ на гипоксию. Первоначальное возбуждение ды-

Периоды течения	Начальный	Диспноэтический	Судорожный	Паралитический
Степень тяжести отравления	Крайне тяжелая			
	Тяжелая			
	Средняя			
	Легкая			

Рис. 15. Периоды течения острого отравления цианидами (схема)

хания по мере развития интоксикации сменяется его угнетением. Дыхание становится неправильным — с коротким вдохом и длительным выдохом. Причиной смены паттерна (рисунка) дыхания является истощение активности центров продолговатого мозга в условиях гипоксии. Сознание стремительно угнетается. Наблюдаются расширение зрачков, экзофтальм. Кожные покровы и слизистые оболочки приобретают *розовую окраску*. В легких случаях отравление синильной кислотой этими симптомами и ограничивается. Через несколько часов все проявления интоксикации исчезают.

При тяжелой степени отравления диспноэтический период сменяется *периодом развития судорог*. Судороги носят клонико-тонический характер. Сознание утрачивается полностью (кома). Дыхание редкое. В условиях явной гипоксии признаков цианоза нет: кожные покровы и слизистые оболочки розовой окраски, что является патогномоничным симптомом для острого отравления цианидами. Развивается острая сердечно-сосудистая недостаточность. Возможна остановка сердца.

Вслед за коротким судорожным периодом, если не наступает смерть, развивается *паралитический период*. Он характеризуется исчезновением рефлексов, расслаблением мышц. Дыхание становится редким, поверхностным. Кровяное давление падает. Пульс частый, но слабого наполнения, аритмичный. Смерть наступает от остановки дыхания и сердечной деятельности.

Таким образом, *механизм танатогенеза при отравлении цианидами — тканевая гипоксия*.

8.5.5. Антидотная терапия

Основными направлениями антидотной терапии при отравлении цианидами являются следующие: 1) «связывание» цианидов с образованием нетоксичных соединений; 2) поставка ложного субстрата в виде метгемоглобина крови; 3) стимуляция метаболизма цианидов (процесса детоксикации); 4) активация тканевого дыхания (табл. 20).

Глюкоза. Антидотный эффект глюкозы связывают со способностью цианидов образовывать с кетонами стойкие малотоксичные соединения — циангидрины (рис. 16):

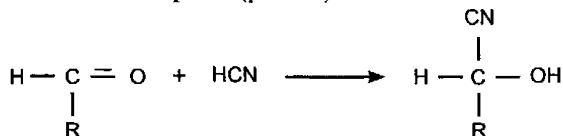


Рис. 16. Антидотное действие глюкозы: взаимодействие с CN-группой (схема)

Таблица 20

**Направления антидотной терапии
при остром отравлении цианидами**

Механизм антидотного действия		Направления антидотной терапии	Примеры препаратов
Химический	Образование нетоксичных соединений	Образование циангидринов	Глюкоза
		Образование цианкобаламинов	Препараты кобальта (перспективное направление)
Биохимический	Поставка ложного субстрата (Fe III)	Метгемоглобинообразователи	Амилнитрит, нитрит натрия, антициан
	Активация тканевого дыхания	Акцепторы электронов	Метиленовый синий (хромосмон)
Модификация метаболизма	Стимуляция детоксикации	Образование роданистых соединений	Тиосульфат натрия

Глюкоза обладает химическим механизмом антидотного действия: «связывает» токсикант и образует нетоксичный продукт.

Глюкозу вводят внутривенно в количестве 20–25 мл 40% раствора.

Метгемоглобинообразователи. Метгемоглобинообразователи — вещества, которые окисляют двухвалентное железо гемоглобина до трехвалентного состояния. Как известно, попав в организм, цианиды взаимодействуют с трехвалентным железом цитохромоксидазы. Если отравленному быстро ввести в необходимом количестве метгемоглобинообразователь, то образующийся метгемоглобин, содержащий трехвалентное железо, станет для цианидов «донором» трехвалентного железа. Это будет способствовать разрушению связи цианида с цитохромоксидазой и связыванию цианида с метгемоглобином (рис. 17).

Следует помнить, что метгемоглобин не способен связываться с кислородом, поэтому необходимо применять строго определенные дозы препаратов, изменяющие не более 25–30% гемоглобина крови.

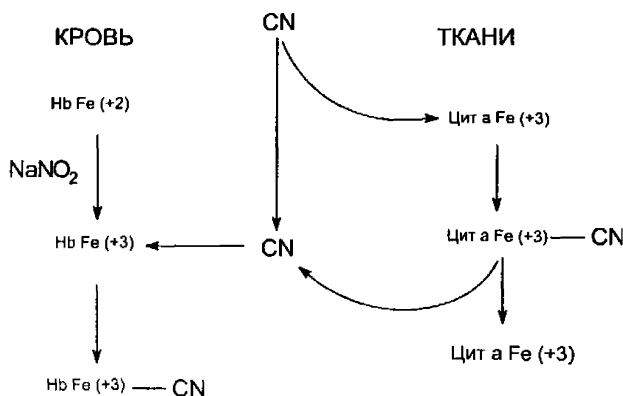


Рис. 17. Механизм антидотного действия метгемоглинообразователей (на примере NaNO_2) при отравлении цианидами (по Куценко С.А., 2004)

К числу метгемоглинообразователей — антидотов цианидов относят: *азотистокислый натрий, амилнитрит, антициан, метиленовый синий*.

Амилнитрит является антидотом первой помощи. Ампулу с амилнитритом, которая находится в ватно-марлевой обертке, следует раздавить и заложить под маску противогаза. При необходимости его можно применять повторно.

Наиболее доступным метгемоглинообразователем является *нитрит натрия* (NaNO_2). Водные растворы препарата готовятся ex tempore, так как при хранении они нестойки. При оказании помощи отравленным нитрит натрия вводят внутривенно (медленно) в виде 1–2% раствора в объеме 10–20 мл. Нитрит натрия — **врачебный антидот**, т. е. использовать его может только врач.

Антициан (диэтиламинофенол) является **врачебным антидотом**. При отравлении синильной кислотой первое введение антициана в виде 20% раствора производится в объеме 1,0 мл внутримышечно или 0,75 мл внутривенно.

Частичным метгемоглинообразующим действием обладает *метиленовый синий*. Основное же действие этого препарата заключается в его способности активировать тканевое дыхание. Препарат вводят внутривенно в виде 1% раствора в 25% растворе глюкозы (хромосмон) по 50 мл.

Тиосульфат натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$). Большая часть поступившего в организм цианида в основном вступает в реакцию конъюгации с эндогенными серусодержащими веществами с образованием малотоксичных *роданистых соединений* (CNS^-). Как полагают, донаторами серы в клетках могут являться тиосульфитные ионы (S_2O_3), цистеин, тиосульфаны (RS_nSH). Превращение идет при участии фермента роданезы. Образующиеся роданиды, выделяющиеся из организма с мочой, примерно в 300 раз менее токсичны, чем цианиды.

При введении тиосульфата натрия скорость процесса возрастает в 15–30 раз, что и является обоснованием целесообразности использования вещества в качестве дополнительного антидота, используемого на фоне применения метгемоглобинообразователей. Препарат вводят внутривенно в виде 30% раствора по 50 мл.

Препараты, содержащие кобальт. Известно, что кобальт образует прочные связи с циан-ионом. Это послужило основанием испытать соли кобальта в качестве антидота при отравлении цианидами еще в 1900 г. Был получен положительный эффект. Однако неорганические соединения кобальта сами обладают высокой токсичностью, что делает невозможным их применение в клинике. Была показана эффективность гидроксикобаламина (витамина B_{12}) для лечения отравлений цианистым калием. Однако препарат очень дорог, что потребовало поиска других соединений. Наименее токсичным и эффективным оказалась кобальтовая соль этилендиаминтетраацетата (ЭДТА). Этот препарат используется в некоторых странах в клинической практике. В РФ препарат не используется.

8.6. Метгемоглобинообразователи: токсикологическая характеристика

Железо, входящее в структуру гемоглобина двухвалентно. И только находясь в двухвалентном состоянии, Fe^{+2} обладает необходимым для осуществления транспортных функций средством к кислороду.

Существует целый ряд химических веществ, которые, поступая в кровь, окисляют двухвалентное железо гемоглобина в трехвалентную форму. Образуется так называемый *метгемоглобин* (*MetHb*). Железо в трехвалентном состоянии теряет средство к кислороду.

Метгемоглобин не участвует в переносе кислорода от легких к тканям. Развивается **гемическая гипоксия**.

Вещества, способные окислять железо гемоглобина, называются метгемоглобинообразователями.

Наиболее токсичные метгемоглобинообразователи относятся к одной из следующих групп: соли азотистой кислоты (нитрит натрия), оксиды азота, алифатические нитриты (изопропилнитрит, бутилнитрит), ароматические амины (анилин, аминофенол), ароматические нитраты (динитробензол, хлорнитробензол) и др.

Возможные причины массовых отравлений (источники контакта):

1. Некоторые из указанных веществ, например анилин, широко применяются в химической промышленности в органическом синтезе. При разрушении промышленных объектов могут создаваться очаги стойкого заражения. (Такие вещества относятся к группе АОХВ.)

2. Некоторые вещества могут применяться как диверсионные агенты. Например, нитрит натрия по своему внешнему виду мало отличается от поваренной соли и может быть использован для массового отравления путем заражения пищевых продуктов или источников водоснабжения.

3. Оксиды азота входят в состав продуктов горения полимерных материалов, т. е. представляют опасность поражения при пожарах. Также оксиды азота входят в состав выхлопных газов двигателей внутреннего сгорания.

Механизмы токсического действия. Клиника острого отравления.

В основе механизма действия метгемоглобинообразователей лежит «инактивация» гемоглобина крови, что приводит к гемической гипоксии (рис. 18). В первую очередь от гипоксии страдает ЦНС, развивается острая церебральная недостаточность. Выраженность ее зависит от уровня метгемоглобина (*MetHb*) в крови (табл. 21). В результате гипоксии быстро угнетается сознание, при выраженной гипоксии развиваются судороги. В тяжелых случаях развивается кома, утрачивается функциональная активность бульбарных центров. Гипоксия становится смешанной: гемической в результате инактивации гемоглобина и «центральной» в результате угнетения дыхательного центра.

Скорость развития интоксикации зависит от особенностей токсикокинетики метгемоглобинообразователей. Выделяют две группы: 1) «быстрого» действия, которые вызывают образование *MetHb*, действуя целой молекулой; 2) метгемоглобинообразователи

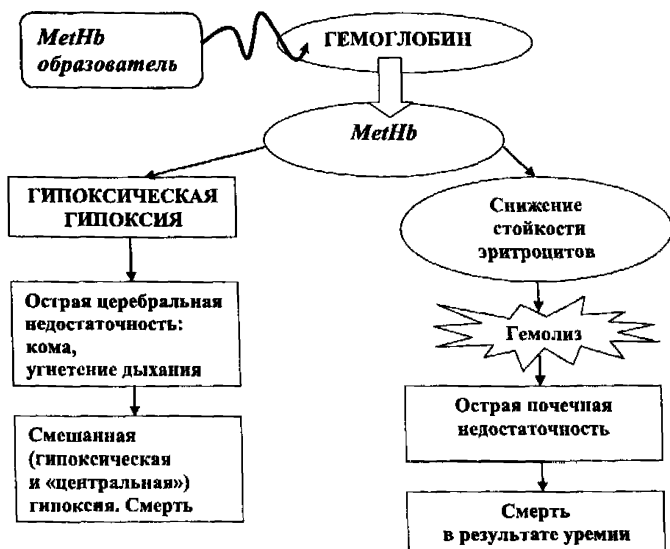
Таблица 21

**Клинические проявления острого отравления
метгемоглибинообразователями**

Содержание метгемоглобина, %	Клинические проявления
0–15	Отсутствуют
20–50	Сопливість—оглушение, одышка, тахикардия, цианоз, темное окрашивание мочи
50–70	Угнетение сознания (сопор — поверхностная кома), возможны судороги, цианоз
>70	Судороги, кома, острая дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность. Смерть

«замедленного» действия — образование *MetHb* вызывают метаболиты этих веществ.

Дополнительным патогенетическим механизмом выступает внутрисосудистый гемолиз — разрушение эритроцитов в просвете сосудов (рис. 18). Причиной гемолиза выступает снижение осмотической



**Рис. 18. Патогенез острого отравления
метгемоглибинообразователями (схема)**

стойкости эритроцитов, содержащих (*MetHb*). В результате гемолиза в просвет сосудов выходит гемоглобин. Кровь со свободным гемоглобином поступает в почки, в капиллярных клубочках которых большая молекула белка гемоглобина «оседает». В результате развивается острая почечная недостаточность — почки утрачивают свою дезинтоксикационную функцию. При тяжелом поражении почек человек погибает от уремии.

Типичное проявление интоксикации *MetHb*-образователями — *центральный* цианоз кожных покровов и видимых слизистых. Цвет кожи — от синеватого до шоколадного. Окраска слизистых, как правило, коричневого цвета, а не синего. Цианоз при отравлении метгемоглобинообразователями называют «центральным», поскольку, развиваясь, он относительно равномерно охватывает все участки кожных покровов, так как вся циркулирующая в организме отравленного кровь *изменяет цвет*. В этом отличие цианоза при отравлении *MetHb*-образователями от «периферического» акроцианоза, который развивается в результате сердечно-сосудистой недостаточности. Типичное проявление акроцианоза — синюшная окраска носа, мочек ушей и ногтевых лож, дистальных фаланг пальцев. Причина акроцианоза — избыточная экстракция кислорода тканями, плохо снабжаемыми кровью.

Диагностические признаки массивного метгемоглобинообразования — коричнево-черное окрашивание мочи, а также появление в ней белка.

8.6.1. Анилин

Источники контакта. Анилин — один из «лидеров» органического синтеза: объем мирового производства более 1 млн т в год (Куценко С.А., 2004). Анилин широко применяется в производстве лекарственных веществ, антиоксидантов, фотоматериалов, красителей и др.

Физико-химические свойства. Анилин представляет собой вязкую бесцветную маслянистую *жидкость*. Имеет характерный запах. Плохо растворяется в воде (до 4% при 20 °С), хорошо — в органических растворителях, спирте, жирах. Анилин — летучая жидкость.

На основе физико-химических свойств можно сделать вывод, что при авариях анилин создает зоны стойкого химического заражения.

Токсикокинетика. Исходя из физико-химических свойств следует, что: 1) анилин — высокоопасное вещество: летучая жидкость,

способная поступать ингаляционно; 2) хорошо растворим в жирах, т. е. способен поступать через неповрежденную кожу; через кожу анилин поступает с такой же скоростью, как и ингаляционно, всасывается до 90% апплицированного на кожу анилина; 3) хорошо всасывается через слизистую желудочно-кишечного тракта — может поступать алиментарно.

Токсичность. При приеме через рот анилина в количестве 1 г может развиваться смертельное отравление. При поступлении через кожу вещество еще более опасно.

Токсикодинамика. Анилин, поступая в организм, подвергается биотрансформации в печени при участии монооксигеназных систем эндоплазматического ретикулама. Синтезирующиеся при этом аминофенолы и другие промежуточные продукты попадают в кровь и оказывают токсическое действие: образуют *MetHb*. Кроме того, для отравления анилином характерно развитие выраженного гемолиза, который достигает максимума через 1–2 сут после интоксикации.

На втором этапе метаболизма анилина промежуточные продукты вступают в реакции конъюгации с глюкуроновой, серной кислотами и глутатионом. Образуются конъюгаты — нетоксичные соединения, которые выводятся из организма с мочой. За сутки из организма в форме метаболитов выводится около 98% от поступившего количества анилина.

8.6.2. Нитриты

Нитриты — это производные азотистой кислоты. К неорганическим нитритам относятся соли азотной кислоты (азотистокислый натрий), к органическим — простые эфиры спиртов, содержащие в молекуле одну или несколько нитритных групп ($R-O-N=O$): изопропилнитрит, бутилнитрит.

Опасность, хотя и меньшую, чем нитриты, представляют нитраты — производные азотной кислоты, и в частности азотнокислый натрий ($NaNO_3$). Попад в организм, нитраты в печени могут превращаться в нитриты. Особенно чувствительны к нитратам дети. Причины высокой чувствительности обусловлены низкой кислотностью желудка у детей.

Механизм токсического действия. Механизм токсического действия нитритов связан со способностью быстро выделять в организме оксид азота (NO) и нитритную группу. Каждый из этих «метаболитов» обладает специфическим действием. Оксид азота в

организме выполняет функцию тканевого регулятора сосудистого тонуса, действуя на соответствующие рецепторы в интима сосудов микроциркуляторного русла. Возбуждение NO-рецепторов вызывает расслабление мышечного слоя сосудистой стенки, что в случае тяжелой интоксикации приводит к коллапсу (резкому падению артериального давления). При действии на сосуды снижается тонус не столько артериального, как венозного отдела сосудистой системы. При действии больших доз нитритов (при интоксикации) в результате выраженного снижения тонуса больших вен значительно увеличивается емкость венозного русла, что вызывает резкое снижение системного артериального давления. Развивается коллапс — резкое падение давления, утрата сознания.

Нитрит-ион вызывает метгемоглобинообразование. Механизм действия сложен, вероятно, связан с формированием окислительно-восстановительной пары «нитрит—нитрат», активирующей свободно-радикальный процесс в эритроцитах, который и приводит к окислению железа до третьей валентности.

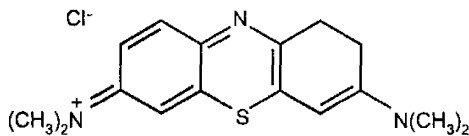
Сочетание нитратного («сосудистого») и нитритного (метгемоглобинообразующего) механизмов формирует *гипоксию смешанного типа: циркуляторную и гемическую*. В результате гипоксии развивается острая дисфункция ЦНС — церебральная недостаточность: угнетение сознания (оглушение—сопор—кома), при сверхтяжелых отравлениях — судорожный синдром.

По механизму действия и картине острого отравления неорганические и органические нитриты во многом сходны. Однако неорганические производные азотистой кислоты обладают более выраженной метгемоглобинообразующей активностью, для органических производных более характерно сильное сосудорасслабляющее действие («сосудистые яды»).

При ингаляционном действии органических нитритов в больших концентрациях может развиваться шокогенная картина отравления («нитритный» шок).

Антидотная терапия

Антидотом метгемоглобинообразователей является метиленовый синий.



Метиленовый синий

Препарат назначают лицам с уровнем метгемоглобинемии более 30%. В случае сопутствующей анемии показатель может быть значительно ниже.

Метиленовый синий играет роль дополнительного кофактора, передающего электрон от НАДФ-Н на метгемоглобин, восстанавливая последний до гемоглобина.

Окислительно-восстановительная система, формируемая метиленовым синим, действует обратимо, и при избытке препарата (введение необоснованно высокой дозы препарата) может произойти дополнительное метгемоглобинообразование.

Азотистокислый натрий. Применяется в производстве органических красителей, в текстильной промышленности, производстве резины, гальванотехнике и пр.

Физико-химические свойства. Бесцветные или желтоватые кристаллы, солончатые на вкус (!). Хорошо растворимы в воде. По органолептическим свойствам вещество чрезвычайно похоже на поваренную соль, что ставит азотнокислый натрий в разряд потенциальных диверсионных агентов.

Токсикокинетика. Основной путь поступления в организм — алиментарный с зараженной водой и пищей. Вещество быстро всасывается в кровь слизистой желудочно-кишечного тракта и равномерно распределяется в организме. Значительная часть токсиканта выводится с мочой в неизмененном виде.

Токсичность. Прием человеком 2—3 г вещества с зараженной пищей вызывает рвоту, а затем — бессознательное состояние и кому.

Изопропилнитрит достаточно широко применяется в органическом синтезе.

Физико-химические свойства. Желтоватая высоколетучая жидкость с резким запахом. Плохо растворяется в воде, хорошо — в спирте.

Токсикокинетика. Пути поступления — ингаляционный, пероральный, например с зараженными спиртными напитками. При этом уже через 1—2 ч после воздействия в плазме крови свободные нитриты практически не определяются, но увеличивается содержание нитратов, а также изопропилового спирта (потенциальный диверсионный агент и криминогенный яд!).

Токсичность. Смертельная доза изопропилнитрита для человека при приеме через рот — около 1 г. При концентрации в воздухе 20—25 г/м³ смерть развивается практически мгновенно.

Токсикодинамика. Относится к органическим нитритам, поэтому обладает умеренной способностью образовывать *MetHb*. Так,

при ингаляции вещества вызывает у людей образование в крови лишь до 20% *MetHb*. Токсическое действие вещества в основном связано с развитием сердечно-сосудистой недостаточности («сосудистый яд»).

8.7. Гемолитические яды: токсикологическая характеристика

Вещества, способные вызвать внутрисосудистый гемолиз, носят название гемолитических ядов (гемолитики).

Вещества, вызывающие внутрисосудистый гемолиз, можно разделить на три группы (рис. 19):

1. Гемолитики прямого действия: а) разрушающие эритроциты (при определенной дозе) в результате прямого действия на мембрану эритроцита; б) истощающие систему защиты мембраны (систему глутатиона).

2. Гемолитики опосредованного действия: метгемоглобинообразователи как вещества, вызывающие снижение осмотической стойкости эритроцитов.

3. Вещества, вызывающие иммунные гемолитические анемии.

Токсикодинамика: патогенез острого отравления.

Посредством того или иного механизма гемолитики разрушают эритроциты, в результате чего гемоглобин выходит в плазму крови. Растворенный в плазме гемоглобин какое-то время способен связывать кислород. Поэтому в первые часы после острого воздействия клиника гипоксии практически не выражена. Гемолитическая анемия развивается спустя 1–2 сут с момента отравления.

Значительно более тяжелыми являются последствия действия свободно циркулирующего в крови гемоглобина на почечную ткань. Повреждение гемоглобином почек приводит к острой почечной недостаточности. В тяжелых случаях развивается уремия. Смерть

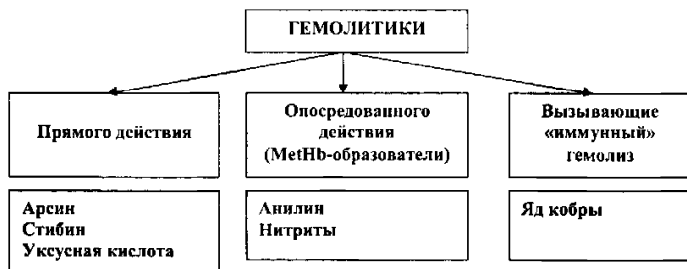


Рис. 19. Классификация гемолитических ядов (схема)

наступает через несколько дней от момента поступления гемолитика в организм.

При *патолого-анатомическом исследовании* трупов лиц, погибших в результате отравления гемолитиками, отмечается характерная картина изменения почек: механическое повреждение органа гемоглобином и продуктами его разрушения. Почки увеличены в размерах, мягкие, цвета спелой сливы. На разрезе рисунок почки сглажен, ткань ее буро-красного цвета. Полости боуменовых капсул растянуты и заполнены мелкозернистым содержимым. Просветы извитых и прямых канальцев выполнены бурой массой, дающей положительную реакцию на железо.

Из рассмотрения патогенеза острого отравления ясно, что вещества гемолитического действия можно лишь с большой долей условности назвать общеядовитыми. Включение этих веществ в группу веществ общеядовитого действия отражает исторически установившиеся подходы к рассмотрению общих механизмов токсичности. Гемолитические яды точнее следовало бы относить к *нефротоксическим ядам*.

8.7.1. Мышьяковистый водород (арсин). Сурьмянистый водород (стибин)

Источники контакта. Эти два газообразных вещества рассматриваются совместно, поскольку входят в состав так называемых аккумуляторных газов. Свинцовые пластины аккумуляторных батарей по технологии своего производства в качестве обязательных добавок содержат мышьяк и сурьму. При зарядке аккумуляторов (постоянный ток идет «в обратном направлении») происходят электрохимические реакции, в результате которых из электролита батарей выделяются молекулярный водород, стибин, арсин. В условиях замкнутого пространства могут создаваться поражающие концентрации «аккумуляторных газов» (арсина и стибина).

В настоящее время арсин достаточно широко используется в химическом синтезе при производстве анилиновых красителей.

Интересен исторический факт, что перед Второй мировой войной мышьяковистый водород рассматривали как возможное отравляющее вещество. Однако низкая стойкость на местности и весьма умеренная токсичность не позволили использовать его с этой целью.

Физико-химические свойства.

Арсин (мышьяковистый водород): AsH_3 .

Стибин (сурьмянистый водород): SbH_3 .

Арсин и стибин — газообразные вещества тяжелее воздуха, с легким чесночным запахом.

Единственный путь поступления в организм — ингаляционный.

Механизм токсического действия. Поступив в кровь, вещество проникает в эритроциты. Гемолитический эффект арсина, по всей видимости, обусловлен снижением содержания глутатиона в эритроцитах. Глутатион, как известно, необходим для поддержания целостности мембраны эритроцитов.

Клиника острого отравления. Поскольку арсин и стибин не оказывают раздражающего действия, контакт с ними может пройти незамеченным.

В зависимости от концентрации токсикантов во вдыхаемом воздухе и продолжительности действия выделяют легкую, среднюю и тяжелую форму интоксикации.

Появлению симптомов гемолиза предшествует скрытый период, продолжительность которого зависит от дозы токсикантов: при легких формах поражения составляет до 24 ч, а при тяжелых — около 30–60 мин.

При отравлении средней степени тяжести через 6–24 ч после воздействия отмечается изменение окраски кожных покровов, приобретающих желтушный оттенок. Желтуха достигает наибольшей выраженности к 3–4-му дню заболевания, а затем начинает исчезать. Нормальный цвет кожных покровов при благоприятном течении интоксикации восстанавливается на 2–4-й нед. Одновременно с желтухой выявляется гемоглобинурия — выделение с мочой свободного, не связанного с эритроцитами гемоглобина. Моча приобретает цвет от ярко-красного до черно-красного.

Постепенно (в течение 1–2 сут) в результате понижения уровня гемоглобина нарушается кислородтранспортная функция крови. Кислородная емкость крови понижается (в зависимости от тяжести отравления) на 50–70%. Формируется гемический тип гипоксии, который приводит к угнетению активности ЦНС: спутанность, угнетение сознания.

В следующем периоде на фоне выраженной гемолитической анемии в патологический процесс вовлекаются почки. В тяжелых случаях на 4–6-й день отравления развивается олигурия, а затем — анурия. Появляются признаки уремии: запах мочи изо рта, рвота. Формируется эндотоксикоз, который вызывает расстройство, а впоследствии — выключение сознания (почечная кома).

Пострадавшие умирают от острой почечной недостаточности (уремии).

Лечение. Специфических противоядий (антидотов) для лечения острых отравлений гемолитиками в настоящее время нет. Рекомендуется проведение гемодиализа, обменного переливания крови, форсированного диуреза. Проводятся мероприятия по поддержанию функции жизненно важных органов и систем.

8.7.2. Уксусная кислота

Уксусная кислота — стандартный гемолитик.

Источники контакта. Уксусная кислота широко применяется в домашнем хозяйстве, в кулинарии. Выпускается в виде столового уксуса (6% раствор) и уксусной эссенции (30% и выше). Основной причиной острых отравлений уксусной кислотой выступают бытовые отравления: 1) прием уксусной кислоты по ошибке с целью алкогольного опьянения (как правило, с целью «опохмеления»); 2) незавершенная суицидальная попытка; 3) прием уксусной кислоты детьми по неосторожности (из любопытства).

Физико-химические свойства. Уксусная кислота — нелетучая жидкость с резким запахом. Обладает как кислота выраженным окислительным потенциалом.

Токсикокинетика. Основной путь поступления — алиментарный. Ингаляционные отравления возможны при грубых нарушениях техники безопасности на производстве.

Патогенез и клиника острого отравления. Уксусная кислота обладает выраженным прижигающим действием. Уже в момент контакта (перорального приема) возникает сильное жжение в ротовой полости, по ходу пищевода, в эпигастрии.

Патогенез острого отравления складывается из следующих основных звеньев: 1) ожог слизистых ротовой полости, пищевода, желудка; 2) ожог верхних дыхательных путей (ингаляционная травма в результате вдыхания паров и затекания кислоты); 3) ожоговый шок; 4) гемолиз; 5) острая почечная недостаточность.

При массивном поступлении уксусной кислоты в тяжелых случаях больные погибают в первые сутки от ожогового (гиповолемического) шока.

Если пострадавшего удастся вывести из состояния шока, то начиная с конца 1-х — со 2-х сут развивается острая почечная недостаточность в результате массивного гемолиза.

Причиной смерти является острая почечная недостаточность (уремия). Больные погибают на 5–7-е сут.

При относительно благоприятном течении отравления исходом ожога пищевода выступают рубцовые изменения и стриктура пищевода. Такое состояние уже в ближайшем периоде требует, как правило, пластики пищевода.

8.8. Ингибиторы ферментов цикла трикарбоновых кислот.

Фторацетат

Одной из основ метаболизма выступает цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса). В качестве субстрата в цикл поступает уксусная кислота в активированной форме в виде ацетил-КоА. На «выходе» цикла Кребса образуются изоцитрат, α -кетоглутарат, сукцинат, малат — субстраты для следующего этапа энергетического обмена — биологического окисления.

Угнетение ферментов цикла Кребса и истощение образующихся субстратов сопровождается острым нарушением энергообеспечения клеток.

Ингибиторы цикла трикарбоновых кислот — это прежде всего галогенпроизводные уксусной кислоты: F- и Cl-уксусная кислоты. Ингибировать цикл Кребса могут также вещества, метаболизирующие в организме с образованием этих соединений (фторорганические соединения). Будучи аналогами ацетата, F-ацетат (или Cl-ацетат) образует F-ацетил КоА (или Cl-ацетил-КоА), который вступает в метаболические превращения в цикле Кребса. На одном из этапов биотрансформации образуется *ложный субстрат*, блокирующий всю цепь взаимозависимых реакций цикла (пример «летального синтеза»). Продукт превращения фторацетата — фторцитрат, который инактивирует фермент транслоказу, участвующий в переносе цитрата через митохондриальную мембрану.

Фторуксусная кислота, по мнению специалистов, почти идеально соответствует требованиям, предъявляемым к диверсионным ядам: обладает высокой токсичностью, действие проявляется после скрытого периода, органолептически не обнаруживается, устойчива в водных растворах, термостабильна (выдерживает кипячение), затруднено ее химико-токсикологическое определение (Куценко С.А., 2004).

Фторацетат может быть выделен из листьев южноафриканских растений рода *Dichapetalum venetatum*, *sumosum* и др. Несколько листьев этих растений достаточно для приготовления снадобья, способного умертвить лошадь. Токсичность F-уксусной кислоты и ее производных для человека около 0,1 мг/кг.

Токсикокинетика. Вещество хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте и быстро распределяется в организме.

Клиника острой интоксикации. В зависимости от принятой дозы действие на организм проявляется спустя 1–6 ч. Такое отсроченное начало отравления обусловлено механизмом действия: необходимо время для постепенного истощения субстратов биологического окисления.

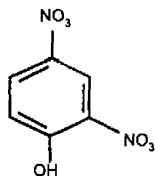
После скрытого периода развивается выраженная одышка. Постепенно угнетается сознание (оглушенность — спутанность сознания — кома). Затем развивается приступ клонико-тонических судорог. Непосредственная причина смерти — гипоксия смешанного генеза: тканевая и гипоксическая («центральная») в результате угнетения стволовых центров.

Специфических антидотов для лечения острых отравлений фтороацетатом в настоящее время не создано. Оказание помощи состоит в удалении невсосавшегося яда. Применяются фармакологические препараты для купирования судорог, поддержания функции жизненно важных органов и систем.

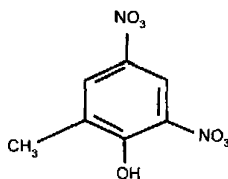
8.9. Вещества, разобщающие окисление и фосфорилирование

Вещества, способные разобщать сопряженные процессы биологического окисления и фосфорилирования, носят название разобщители окислительного фосфорилирования или разобщителей тканевого дыхания.

Наиболее известными и широко используемыми в хозяйственной деятельности представителями группы разобщителей тканевого дыхания являются 2,4-динитрофенол (ДНФ), динитроортокрезол (ДНОК), пентахлорфенол. При авариях на промышленных объектах и других чрезвычайных ситуациях эти вещества могут стать причиной массовых поражений среди населения (относятся к группе АОХВ).

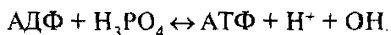


Динитрофенол



Динитроортокрезол

Механизм токсического действия. Окислительное фосфорилирование — это процесс, при котором энергия, выделяющаяся при постепенном окислении субстратов, запасается в форме макроэргических соединений, главным образом в форме АТФ. Согласно доминирующей в настоящее время химико-осмотической гипотезе П. Митчелла, движущей силой процесса фосфорилирования АДФ до АТФ является перманентный протонный градиент (H^+) по обе стороны мембраны митохондрии, поддерживаемый движением электронов и ионов водорода по цепи дыхательных ферментов. Удаление протонов из митохондрии сопровождается сдвигом вправо в реакции фосфорилирования:



По существующим представлениям, разобщители тканевого дыхания накапливаются в митохондриальной мембране и резко «облегчают» трансмембранный перенос протонов в соответствии с градиентом их концентрации. Вследствие такого повреждения мембраны и увеличения ее проницаемости для протонов H^+ устремляются во внутреннюю среду митохондрии. Градиент протонов исчезает, синтез макроэргов прекращается. Процесс биологического окисления субстратов продолжается, но вся энергия рассеивается в клетке в форме тепла. Происходит «тепловой взрыв»: температура тела резко повышается (до 40–42–43 °С), что является характерным признаком острого отравления «разобщителями».

Динитроортокрезол (ДНОК). ДНОК применяется для борьбы с вредителями сельского хозяйства (входит в состав инсектицидов динозала, дитрола, крезонита и т. д.).

ДНОК — кристаллическое вещество, относительно легко диспергирующееся в воздухе. Растворяется в органических растворителях, например бензоле, спирте, хуже — в воде.

Токсикокинетика. Вещество способно проникать в организм ингаляционно (в виде аэрозоля), через желудочно-кишечный тракт с зараженной водой и продовольствием и через неповрежденную кожу.

При пероральном приеме вещества в дозе 3–5 мг/кг массы развиваются признаки острого отравления.

Основные проявления интоксикации. Вещество обладает раздражающим действием: при контакте вызывает раздражение кожи, слизистой желудочно-кишечного тракта, глаз или дыхательных путей (в зависимости от пути поступления в организм). При

интоксикации средней степени тяжести возникает одышка, чувство стеснения в груди, тахикардия (признаки тканевой гипоксии). Появляется чувство тревоги, беспокойство. Температура тела повышается до 39 °С. При тяжелом отравлении клиника развивается довольно быстро. Отмечаются выраженная одышка, тахикардия. Появляется цианоз кожных покровов. Температура тела повышается до 40–42–43 °С («тепловой взрыв»). Сознание утрачивается (гипертермическая кома). Развивается судорожный синдром. Смерть наступает в результате острой тканевой гипоксии.

Лечение. Специфические противоядия отсутствуют. Проводятся мероприятия по удалению яда с кожных покровов, из желудочно-кишечного тракта. Используются методы экстракорпоральной детоксикации. Выполняется комплекс мер по поддержанию функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, нормализации температуры тела.

ГЛАВА 9

ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

9.1. Цитотоксичность: определение

Цитотоксичностью (цитотоксическим действием) называют действие химических веществ, вызывающее *первичные* структурные повреждения клетки, приводящие к ее гибели.

Соответственно вещества, первичным механизмом действия которых выступает прямое повреждение клеточных структур, называются *цитотоксикантами*, или *веществами цитотоксического действия*. В выделении цитотоксического действия в самостоятельный механизм имеет значение избирательность повреждения клеточных структур, т. е. способность вызывать первичные повреждения в отличие от гипоксических повреждений, которые имеют место практически при любом остром достаточно тяжелом отравлении.

В основе цитотоксического действия лежат следующие процессы: 1) прямая или опосредованная деструкция клеточных мембран; 2) грубые нарушения генетического аппарата клеток (повреждение нуклеиновых кислот), приводящие к гибели клеток в процессе митоза; 3) нарушение процессов синтеза белка и других видов пластического обмена. На субклеточном уровне структурами-мишенями для цитотоксикантов выступают нуклеиновые кислоты и белковые молекулы (белок мембран и клеточной «стромы», ферменты пластического обмена и митохондриального окисления и др.).

9.2. Возможные причины массовых поражений цитотоксикантами

Для экстремальной токсикологии интерес представляют опасные вещества, т. е. способные при экстремальных ситуациях вызывать массовые поражения среди населения. Опасность массовых

поражений населения представляют следующие группы веществ, обладающих цитотоксическим действием:

1) Боевые отравляющие вещества кожно-разрывного действия: иприты (сернистый, азотистый, кислородный), люизит.

2) Аварийно-опасные химические вещества: органические и неорганические соединения мышьяка, ртути, этиленимин, этиленоксид и др. Аварии на предприятиях по производству хлорированных фенолов могут сопровождаться выбросом в окружающую среду среди прочих веществ 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-пара-диоксина («диоксина»).

3) Цитотоксиканты, представляющие угрозу при «химическом терроризме»: ризин и др. Возможно применение с террористическими целями цитотоксикантов, используемых в химической промышленности, что обусловлено их доступностью, с одной стороны, и высокой токсичностью, длительным скрытым периодом — с другой.

4) Фитотоксиканты и пестициды — вещества, использующиеся для уничтожения растительного покрова (листвы, травы и пр.). Некоторые рецептуры пестицидов содержат в виде примесей вещества, обладающие цитотоксическим действием: диоксин и диоксиноподобные соединения.

Также следует иметь в виду, что некоторые из веществ цитотоксического действия могут образовываться, и в достаточно больших количествах, в повседневных условиях. При взаимодействии хлора с ароматическими углеводородами (в частности, при хлорировании питьевой воды) образуются хлорированные соединения, которые обладают цитотоксичностью.

Термическое разложение хлорированных углеводородных продуктов (пластмасс): сжигание осадков сточных вод и других отходов полимерных материалов приводит к образованию диоксиноподобных соединений.

На основе хлорэтиламинов созданы высокоэффективные цитостатики — лекарственные препараты, применяемые для лечения опухолей (циклофосфаны, хлорамбуцил, мелфалан и др.). Эти вещества производятся в большом количестве и достаточно широко применяются в клинической практике.

9.3. Классификация цитотоксикантов.

Общие механизмы цитотоксичности

Наиболее характерным свойством в эффектах цитотоксикантов на организм является сочетание *местного повреждающего действия* и *общего резорбтивного действия*. Местное действие реализуется

в виде воспалительно-некротического поражения тех покровных тканей, на которые попало (было апплицировано) вещество. Если вещество попало на кожу — то это дерматит, на слизистую желудочно-кишечного тракта — воспалительное поражение слизистой, на слизистую дыхательных путей — соответственно ларинготрахеобронхит различной степени тяжести. На этом основании исторически первым названием данной группы было «вещества кожно-нарывного действия». Сейчас оно сохранилось только за боевыми отравляющими веществами, обладающими цитотоксическим действием: иприты и люизит.

Резорбтивное действие на структуры-мишени для разных групп веществ — разное (специфичное). Картина резорбтивного действия зависит от механизма действия конкретных групп токсикантов. В зависимости от структур-мишеней и, следовательно, по механизмам токсического действия цитотоксиканты могут быть разделены на несколько основных групп (табл. 22).

Механизмы, посредством которых цитотоксиканты способны воздействовать на пластический обмен и клеточное деление, многообразны. Условно вещества, действующие на нуклеиновые кислоты и нарушающие процессы клеточной репарации и деления, можно подразделить на две группы. Представители первой группы взаимодействуют с нуклеиновыми кислотами *ядра клетки*, повреждая ее генетический код и нарушая механизмы репликации. Поражение такими веществами сопровождается повреждением процесса деления и пролиферации клеточных элементов. Такие вещества образуют прочные ковалентные связи с азотистыми основаниями нуклеиновых кислот. При последующем изучении нуклеиновых кислот, выделяемых из поврежденных клеток, в пробах выявляются комплексы «молекула токсиканта—пуриновое (пиримидиновое) основание». Такие комплексы получили название *аддуктов*. Среди изучаемых в экстремальной токсикологии веществ к данной группе относятся прежде всего сернистый и азотистый иприты. При взаимодействии с нуклеиновыми кислотами ипритов образуются аддукты, содержащие фрагмент молекулы иприта, представляющий собой алкильную группу. По этой причине вещества называют также *алкилирующими агентами*.

Соединения другой группы — вещества, *не образующие аддукты нуклеиновых кислот* — действуют на другие макромолекулы, участвующие в синтезе белка. Основным видом нарушения является угнетение синтеза белка. Наиболее чувствительными к этим ядам

Таблица 22

Классификация веществ цитотоксического действия

Группы веществ	«Структура-мишень»	Механизм токсического действия	Примеры токсикантов
Ингибиторы клеточного деления и синтеза белка, образующие аддукты нуклеиновых кислот (алкилирующие агенты)	Ядерная ДНК: повреждение (алкилирование)	Гибель клеток в фазу митоза (ингибирование клеточного деления)	Иприты; сернистый, азотистый; циклофосфаны
Ингибиторы синтеза белка, не образующие аддукты нуклеиновых кислот	Рибосомы клеток	Ингибирование синтеза белка	Рицин
Тиоловые яды	SH-группы белковых молекул (ферментов, белков мембран)	Инактивация активных центров ферментов, прямая деструкция клеточных мембран	Люизит, мышьяк, ртуть, цинк
Токсичные модификаторы пластического обмена	Белки-модуляторы активности генома	Активация генома — индукция (усиление) синтеза микросомальных ферментов — активация микросомального окисления — извращение метаболизма эндогенных веществ (стероидов), усиление «летального синтеза» для ксенобиотиков	Диоксины, бифенилы

являются органы с высокой интенсивностью пластического обмена. К числу веществ рассматриваемой группы относится, например, рицин — токсин растительного происхождения, содержащийся в клещевине.

К тиоловым ядам относятся вещества, в основе механизма токсического действия которых лежит способность связываться с сульфгидрильными группами, входящими в структуру различных белков. Образование комплекса «токсикант—SH-группа биомолекул» сопровождается их повреждением, нарушением функции (утрата ферментативной активности), что и инициирует развитие токсического процесса. К числу ферментов, содержащих сульфгидрильные группы, относятся различные по своей роли энзимы: гидролазы (амилаза, липаза, холинэстераза, уреазы и др.), оксидоредуктазы (алкогольдегидрогеназа, аминоксидазы, дегидрогеназы и др.), фосфатазы (креатинфосфокиназа, гексокиназа и др.) и пр. Рибосомальные макромолекулы содержат сульфгидрильные группы, инактивация которых приводит к прекращению белкового синтеза.

К *тиоловым ядам* относятся боевое отравляющее вещество люизит, а также металлы: мышьяк, ртуть, цинк и их многочисленные соединения. Различия в функциональной активности блокируемых энзимов обуславливает специфичность проявлений интоксикации для каждого вещества, относящегося к группе тиоловых ядов. Возможно повышение сосудистой проницаемости, нефротоксическое действие, поражение печени, угнетение кроветворения и пр.

Токсическое действие *модификаторов пластического обмена* связывают с их высокой способностью повышать активность (индуцировать) ферменты гладкого эндоплазматического ретикулаума (ферментов микросомального окисления) клеток печени, почек, кожи и других органов. Система оксигеназ смешанных функций — основная система метаболизма чужеродных соединений и некоторых эндогенных веществ. Диоксин является самым сильным из известных индукторов оксигеназ.

В соответствии с существующими представлениями механизм действия диоксина состоит во взаимодействии вещества с цитозольными белками — регуляторами активности генов, отвечающих за синтез микросомальных ферментов. В цитоплазме образуются комплексы «диоксин—белок-регулятор», которые мигрируют в ядро клетки, где, взаимодействуя с ДНК, вызывают активацию гена и тем самым стимулируют синтез энзимов микросомального окисления. Поскольку диоксин и диоксиноподобные соединения длительное время сохраняются в организме, наблюдается стой-

кая индукция микросомальных энзимов. При этом существенно изменяется характер метаболизма (биопревращения) разнообразных чужеродных веществ, поступающих в организм, — их метаболизм извращается, что приводит к образованию промежуточных продуктов с очень большой токсичностью. В результате индукции микросомальных ферментов извращается метаболизм целого ряда собственных (эндогенных) биологически активных веществ. Например, модифицируется метаболизм стероидов, к числу которых относятся многие гормоны, витамины, коферменты и пр.

9.4. Иприты: токсикологическая характеристика

Галогенированный тиоэфир 2,2-дихлордиэтилсульфид был впервые синтезирован в 1822 г. в Депре. В чистом виде соединение было выделено и изучено в 1886 г. Виктором Мейером в Геттингене (Германия). Работы проводились при непосредственном участии русского химика Николая Дмитриевича Зелинского (1861—1953), который в те годы проходил в лаборатории стажировку. Н.Д. Зелинский не смог довести систематический анализ вновь открытого соединения до конца, поскольку по неосторожности получил столь сильное поражение этим веществом, что был вынужден прекратить работы и отбыть на лечение. В. Мейер прекратил дальнейшее изучение нового соединения, убедившись в экспериментах, что оно высокотоксично.

Первоначально применение химического оружия в период Первой мировой войны (кампании 1915—1916 гг.) характеризовалось использованием веществ, действующих ингаляционно (хлор, фосген и пр.). Достаточно эффективная защита от «удушающих газов» была быстро найдена: «противогазовые маски». Это стимулировало поиск новых боевых отравляющих веществ, способных вызывать поражение не только при ингаляционном воздействии.

В ходе Первой мировой войны в ночь с 12 на 13 июля 1917 г. возле города Ипр английские войска были обстреляны немецкими минами, содержащими 2,2-дихлордиэтилсульфид. В немецкой армии ОВ имело маркировку «желтый крест». Новое ОВ вызывало тяжелейшее язвенно-некротическое поражение открытых участков кожи (лицо, шея, кисти рук), быстро проникало через одежду. В отличие от газов «желтый крест» стойко заражал местность. По месту первого применения — у города Ипр — новое ОВ получило название «иприт». По своим органолептическим свойствам иприт называли «горчичный газ» или «чесночный газ», поскольку вещество в малых концентрациях имело запах чеснока или горчицы.

Применение иприта открыло новый класс ОВ — ОВ «кожно-нарывного действия». Иприт быстро стал самым распространенным ОВ Первой мировой войны. Он обладал многими конкурентными свойствами как ОВ: мог применяться ингаляционно и заражать кожные покровы, проникать через обычное обмундирование и одежду, вызывать смертельные поражения, создавать (в отличие от «газов») стойкое заражение местности (мог применяться для создания полос заражения перед собственной линией обороны). Основоположник современной отечественной военной медицины Б.К. Леонардов назвал иприт «королем газов».

Иприт использовали итальянские фашисты в ходе итало-абиссинской войны (1936 г.). Считается, что до 15% общих потерь в Абиссинии (Эфиопии) составили потери от химического оружия (Бадюгин И.С., 2006).

Во время Второй мировой войны (1939–1945 гг.) иприт широко применяла в Китае японская армия.

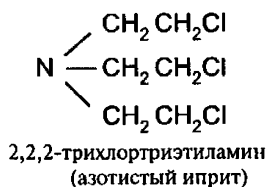
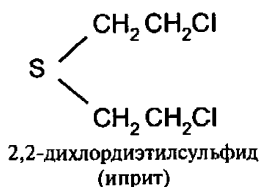
В фашистской Германии иприты синтезировали в производственном масштабе, предполагая его боевое использование. Обнаруженные в 1945 г. в Германии запасы азотистого иприта составляли около 2 тыс. т. По окончании войны захваченные у Германии запасы иприта были захоронены в Балтийском море в районе о. Борнхольм (Дания). По оценке ведущих специалистов (Антонов Н.С., 1994), объем захоронений ОВ в акватории может достигать 25 тыс. т. В настоящее время начаты работы по расчистке дна Балтийского моря от захоронений химического оружия.

В 1980-х гг. XX в. иприты использовались в ходе Ирако-Иранского военного конфликта.

Иприты не утратили своего военного значения. ОВ кожно-нарывного действия состоят на снабжении у всех стран, обладающих химическим оружием. В соответствии с Конвенцией о запрещении химического оружия (1993 г.) запасы иприта должны быть уничтожены.

9.4.1. Физико-химические свойства ипритов

Сернистый иприт — бесцветная маслянистая жидкость. В неочищенном виде (технический иприт) — темного цвета из-за большого количества примесей сульфидов. При низких концентрациях обладает запахом, напоминающим запах горчицы или чеснока («горчичный газ»). В воде практически не растворим (не более 1–2%) и с водой не смешивается. При попадании в водоем — оседает на дно, заражая придонные слои (поэтому пробы воды надо брать



с поверхности и со дна — батометром). В воде не гидролизуются, длительно заражая источники водоснабжения. Хорошо растворяется в органических растворителях (поэтому может проникать через кожу и слизистые). Легко впитывается в пористые материалы и резину, не теряя при этом токсичности.

При обычных температурах иприты испаряются крайне медленно, создавая при заражении местности стойкий очаг.

Дегазация (удаление и разрушение иприта) возможно путем гидролиза: конечные продукты гидролиза — нетоксичные соединения. Гидролизу подвергается только растворившееся количество ипритов, но растворимость токсиканта крайне низкая. Процесс гидролиза ускоряют нагреванием зараженной воды и добавлением разбавленных щелочей. Вторым способом дегазации является окисление ипритов. С этой целью используются препараты «активного хлора». При хлорировании ипритов их молекулы разрушаются.

9.4.2. Токсикокинетика

Учитывая, что иприт — маслянистая жидкость, которая плохо диспергируется, основное боевое состояние иприта — пары и капли.

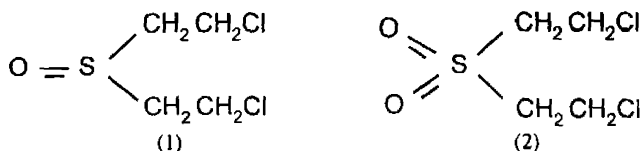
Пути поступления. Иприты способны проникать в организм любым путем: 1) ингаляционно (в виде паров); 2) через неповрежденную кожу, раневую и ожоговую поверхности (в капельно-жидкой форме) и 3) алиментарным путем (через рот!) с зараженной водой и продовольствием.

Иприт быстро проходит гистогематические барьеры и после поступления в кровь быстро распределяется в организме, легко проникает в клетки (высокая жирорастворимость обеспечивает легкое преодоление мембран). Метаболизм вещества проходит с большой скоростью и осуществляется при участии тканевых микросомальных ферментов. В процессе метаболизма ипритов образуются токсичные промежуточные продукты (сульфоний, иммоний-катионы и др.), которые, как считается, и обуславливают механизм токсического действия («летальный синтез»).

9.4.3. Механизм токсического действия

Цитотоксическое действие ипритов развивается как на месте аппликации ядов, так и при поступлении во внутренние среды организма. Механизмы цитотоксичности иприта по-прежнему остаются более или менее вероятностной гипотезой. Достаточно доказанными звеньями патогенеза выступают следующие процессы:

1. Как считается, в организме иприты подвергается дегалогенированию с образованием токсичных промежуточных продуктов (радикалов): сернистый иприт образует сульфоний-катион, азотистый иприт — иммоний-катион. Сернистый иприт далее подвергается окислению, при этом последовательно образуются токсичные продукты: 2,2-дихлордиэтилсульфоксид (1) и 2,2-дихлордиэтилсульфон (2):



С действием радикалов и метаболитов на молекулы-мишени (ДНК и белковые молекулы) связывают механизм токсического действия ипритов.

2. Установлено, что на клеточном уровне активные промежуточные продукты метаболизма иприта оказывают повреждающее действие на дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК) — *алкилирование пуриновых оснований*. В этой связи иприты относят к группе генотоксикантов (вещества, повреждающие генетический код). В основе повреждающего действия ипритов на ДНК лежит образование ковалентных связей с пуриновыми основаниями нуклеотидов: аденином, гуанином (рис. 20).

Поскольку иприт обладает двумя функциональными группами (двумя атомами хлора), может осуществляться атака на нуклеофильные группы двух оснований. Поэтому кроме алкилирования возможно «сшивание» комплементарных нитей в двойной спирали ДНК.

3. Алкилирование ДНК является лишь пусковым механизмом процессов, приводящих к еще более глубокому повреждению клеток и их гибели. Как установлено, поврежденные участки ДНК подвергаются депуринизации: отщеплению алкилированных пуриновых оснований от молекулы. Затем депуринизированные участки

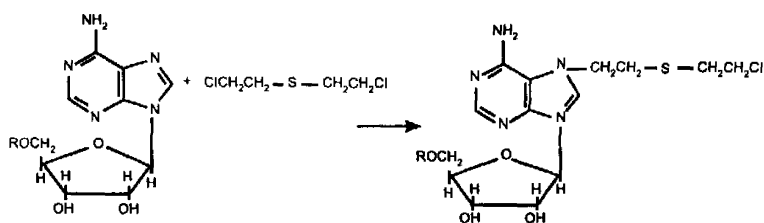


Рис. 20. Взаимодействие аденозина с ипритом (по Саватееву Н.В., 1987)

ДНК под влиянием эндонуклеаз «вырезаются». В результате в ядре появляются свободные фрагменты ДНК, что активирует ферменты репарации этих макромолекул, в частности полимеразу. Полимераза обеспечивает синтез новых фрагментов ДНК и встраивание их на место поврежденных участков. Но поскольку при действии ипритов на ДНК повреждаются смежные участки комплементарных нитей, то в процессе репарации возможны грубые ошибки и генетический код клетки полностью не восстанавливается.

4. Повреждение генетического кода клеток нарушает процессы редупликации и транскрипции, лежащие в основе клеточного деления: иприт блокирует клеточный цикл митоза. Наибольшей чувствительностью к ипритам обладают органы и ткани, клетки которых активно размножаются: красный костный мозг, эпидермис, эпителий слизистой желудочно-кишечного тракта и т. д. В этих тканях повреждение генетического аппарата быстро приводит к пагубным последствиям: останавливается процесс пополнения пула зрелых, функционально полноценных клеток.

5. Активные продукты метаболизма ипритов взаимодействуют с белками клеточных мембран и внутриклеточных структур, вызывая их алкилирование. Взаимодействием с белками можно объяснить ингибирование активности ипритами ряда ферментов: гексокиназы, холинацетилазы, ацетилхолинэстеразы, супероксиддисмутазы и т. д., что выступает дополнительным фактором, приводящим к клеточной гибели.

6. Действуя в высоких дозах, иприты нарушают механизмы проведения нервных импульсов в холинергических синапсах в ЦНС и на периферии. В основе этого эффекта — ингибирование активности ацетилхолинэстеразы. Антихолинэстеразная активность азотистого иприта выше, чем у сернистого, поскольку иммоний-катион больше имитирует молекулу ацетилхолина, т. е. имеет большее сродство к холинэстеразе. Антихолинэстеразным действием

объясняются такие эффекты, как судорожный синдром (при больших дозах иприта).

9.4.4. Патогенез поражения ипритом

Патогенез острого поражения складывается из следующих основных звеньев:

1) контакт с ипритом не сопровождается неприятными ощущениями («немой» контакт);

2) токсический процесс развивается отставленно — после скрытого периода, продолжительность которого в зависимости от дозы может составлять от часа до нескольких суток;

3) поражение ипритом сочетает местное и резорбтивное действие вещества;

4) местное действие (на месте контакта и проникновения в организм) приводит к развитию воспалительно-некротического поражения;

5) резорбтивное действие обусловлено нарушением механизмов клеточного деления, следовательно, характеризуется в первую очередь угнетением механизмов кроветворения;

6) угнетение кроветворения снижает иммунную реактивность организма и обуславливает возникновение инфекционных осложнений за счет активизации собственной флоры (аутоинфекция);

7) нарушение процессов синтеза белка обуславливает патологический катаболизм, что проявляется (ипритной) кахексией.

Ведущие патогенетические механизмы поражения ипритом схожи с патогенезом острой лучевой болезни: повреждение нуклеиновых кислот, подавление гемопоэза, снижение иммунной резистентности и присоединение вторичной инфекции. На этом основании резорбтивное действие иприта описывается как *радиомиметическое действие* — действие, подобное эффекту ионизирующего излучения.

Иприт — вещество абсолютно смертельного действия. Наиболее опасным является ингаляционное поражение парами иприта. При данной форме поражения наиболее вероятны тяжелые и крайне тяжелые формы поражения со смертельным исходом. Хотя вещество прекрасно всасывается через кожные покровы и вызывает их глубокое повреждение, вероятность летальных исходов при данном способе воздействия существенно меньше.

Механизм танатогенеза. Причинами смерти при тяжелом отравлении ипритом являются: 1) присоединение вторичной инфекции;

2) кровотечение при язвенном поражении слизистых желудочно-кишечного тракта; 3) ипритная кахексия — несовместимые с жизнью нарушения метаболизма.

В ходе наблюдений за людьми, перенесшими отравление ипритом, установлено, что иприт обладает сенсibilизирующим действием: повторный контакт с веществом сопровождается бурной (гиперергической) реакцией, которая носит черты грубой аллергической реакции. У отравленных долгое время сохраняется повышенная чувствительность к иприту: при повторных кожных поражениях местная реакция на участке непосредственного нанесения яда значительно усиливается, а на участках бывших ранее поражений вновь формируются патологические изменения.

В настоящее время доказано мутагенное, канцерогенное и тератогенное действие ипритов. Анализ историй болезни 1267 британских бывших военнослужащих, получивших в ходе Первой мировой войны поражение ипритом, показал, что через 15 лет после воздействия среди них случаи смерти от рака легких были в два раза чаще, чем у людей такого же возраста.

9.4.5. Клиника острого поражения (интоксикации)

9.4.5.1. Местное поражение

Поражение кожи развивается при воздействии ипритом как в парообразном, так и в капельно-жидком состоянии. Наиболее чувствительны места с нежной кожей и большим содержанием потовых протоков (паховая область, внутренняя поверхность бедер, подмышечные впадины). Выраженные поражения кожи возникают и в местах плотного прилегания одежды: пояс, воротник, голенища сапог.

Симптомы поражения кожи появляются после скрытого периода, продолжительность которого составляет от 6 до 18 ч.

В течении поражений кожи выделяют сменяющие друг друга стадии: 1) эритематозная: появление разлитой эритемы на фоне выраженного отека тканей; 2) буллезная: появление по краю эритемы мелких пузырей, сливающихся затем в один большой пузырь; 3) язвенно-некротическая: изъязвление на месте пузыря.

Эритема развивается на отечных тканях, сопровождается болезненностью, ощущением жара и зуда. Появляющиеся вслед за нею мелкие пузыри вначале располагаются по краям эритемы («жемчужное ожерелье»), а затем сливаются в крупные пузыри (буллы).

	Стадии поражения кожи		
	эритематозная	буллезная	язвенно-некротическая
Степень тяжести поражения кожи	Тяжелая		
	Средняя		
	Легкая		

Рис. 21. Стадии поражений кожи ипритом (схема)

В третьей стадии формируются чрезвычайно болезненные язвенно-некротические изменения кожи. Ипритные язвы обычно осложняются присоединением вторичной инфекции. Заживление язв происходит крайне медленно, иногда до 2 мес. На месте язвы обычно остается рубец, окруженный пигментированной кожей.

Тяжесть кожного поражения зависит от дозы вещества (рис. 21). Различают легкую степень, ограничивающуюся развитием только эритематозной стадии; среднюю степень, проявляющуюся формированием буллезной стадии; и тяжелое поражение — язвенно-некротическое.

Поражение органов дыхания происходит при ингаляции паров иприта. Непосредственно в момент воздействия на слизистую оболочку дыхательных путей ОВ не оказывает раздражающего действия. По прошествии скрытого периода, который продолжается от 2 до 12 ч в зависимости от тяжести поражения, появляются признаки воспаления дыхательных путей:

- 1) токсический ринит: сильная ринорея и саднение в носовых ходах;
- 2) токсический фарингит: затруднение при глотании;
- 3) токсический ларингит: осиплость голоса, а иногда и полная потеря его (афония);
- 4) токсический трахеобронхит: саднение за грудиной, мучительный кашель, в первые дни кашель сухой, малопродуктивный, а затем — с обильной гнойной мокротой

В легких случаях поражение ограничивается острым ринофаринголарингитом, который проходит через 10–14 дней.

Поражение средней степени тяжести характеризуется «опусканием» воспаления и развитием трахеобронхита.

В случаях тяжелых отравлений поражение дыхательных путей отчетливо выражено уже к исходу первых суток. При кашле отходит обильная слизисто-гнойная мокрота, в которой могут быть обнаружены так называемые псевдомембраны: обрывки некротизиро-

ванной слизистой, имbibированные фибрином и сгустками крови. Через некоторое время, как правило, присоединяется вторичная инфекция. Температура тела резко повышается. Причина гибели — развивающаяся бронхопневмония, перерастающая в гангрену легких. При гибели в поздние сроки (30–40 сут) причиной смерти является абсцедирующая пневмония.

Даже при благоприятном исходе поражение дыхательной системы ипритом не заканчивается полным выздоровлением: наблюдаются хронические воспалительные процессы в дыхательных путях, рецидивирующие бронхопневмонии, бронхоэктатическая болезнь, эмфизема легких.

Поражение глаз наблюдается при воздействии как паробразным, так и капельно-жидким ипритом. Глаза чрезвычайно чувствительны к токсиканту.

При легком поражении развивается конъюнктивит. После скрытого периода (4–5 ч) появляются признаки раздражения: ощущение «песка в глазах», чувство жжения и рези, светобоязнь, слезотечение, гиперемия и отек слизистой оболочки век.

При воздействии вещества в высокой концентрации или при длительной экспозиции поражается роговая оболочка: все указанные выше симптомы выражены более интенсивно, развивается помутнение роговицы, носящее поверхностный характер. Прогноз, как правило, благоприятный, однако выздоровление может затянуться на 2–3 мес.

Картина тяжелого поражения наблюдается при попадании жидкого иприта в глаз. Процесс протекает первоначально по типу гнойно-некротического воспаления. Скрытый период действия яда не превышает 3 ч. Процесс развивается очень быстро, а воспалительные изменения выражены гораздо сильнее. Помутнение роговицы захватывает глубокие ее слои, воспаление приобретает характер кератита. С 3–4-х сут присоединяется вторичная инфекция.

В случаях тяжелых поражений с присоединением вторичной инфекции возможно глубокое изъязвление роговицы вплоть до ее прободения. Тогда в воспалительный процесс вовлекаются все среды глаза. Картина поражения глаза в таких случаях носит название **панофтальмита**, исходом которого является гибель глаза.

Поражения желудочно-кишечного тракта наблюдаются при попадании иприта внутрь с зараженной водой и пищей. Изолированное поражение пищеварительного тракта практически никогда не встречается. Как правило, при этом страдают органы дыхания за

счет ингаляции воздуха, проходящего через зараженную ротовую полость, и кожа вокруг рта. Слизистая желудочно-кишечного тракта поражается при тяжелых формах интоксикации, возникающих при любом способе поступления ОВ в организм (ингаляционно, через кожу и т. д.). Не исключено, что поражение стенки кишечника обусловлено выведением из организма токсичных промежуточных продуктов метаболизма вещества.

Попадание иприта в организм через желудочно-кишечный тракт вызывает, как правило, тяжелую форму отравления, поскольку всасывание иприта через слизистую кишечника происходит чрезвычайно интенсивно. Быстро развиваются помимо местных явления общерезорбтивного действия яда.

Скрытый период действия яда составляет 1–3 ч. К концу периода появляются саливация, тошнота, рвота, боль в животе, отмечается расстройство стула. При поступлении внутрь иприта в малых дозах поражение ограничивается описанными выше признаками. Выздоровление наступает в течение недели.

При приеме внутрь больших доз вещества развивается тяжелое поражение всех отделов пищеварительного тракта. Появляются симптомы, обусловленные некротическим изменением слизистых оболочек рта, глотки, кишечника: болезненность по всему животу, частые поносы жидкими дегтеобразными массами (мелена — свернувшаяся в желудке кровь из изъязвленной слизистой).

9.4.5.2. Резорбтивное действие

Клиническое течение резорбтивного действия иприта характеризуется наличием следующих периодов: 1) скрытый период — от нескольких часов до суток; 2) токсическая энцефалопатия длительностью до 5–7 сут; 3) период радиомиметического действия — с 14–20-х сут и до 4) исхода, при благоприятном течении — до периода восстановления.

По окончании скрытого периода развиваются нарушения со стороны центральной нервной системы — токсическая энцефалопатия. Дисфункция ЦНС обусловлена «первичной токсемией»: в кровь поступают токсичные продукты метаболизма иприта, биологически активные вещества, образующиеся в результате цитолиза. К числу ранних проявлений относятся общая слабость, головная боль, головокружение, апатия. Степень угнетения ЦНС пропорциональна дозе попавшего в организм иприта.

При попадании в организм очень больших количеств сернистого иприта (летальные поражения), а особенно при отравлении

азотистым ипритом возникает выраженное психомоторное возбуждение, на высоте которого развивается судорожный синдром.

Ведущими проявлениями резорбтивного радиомиметического действия выступают изменения со стороны системы крови и грубые нарушения обмена веществ — ипритная кахексия.

Изменения в крови при отравлении ипритом обусловлены в основном действием токсиканта на систему кроветворения. Поражаются все ростки: лейкоцитарный, эритроцитарный и тромбоцитарный. В периферической крови развивается лейкопения, которая быстро прогрессирует. Лейкопения обуславливает выраженную иммуносупрессию. Отмечается угнетение экспрессии CD3⁺- и особенно CD4⁺-рецепторов. Острое воздействие сернистого иприта сопровождается активацией воспалительной реакции, проявляющейся увеличением количества клеток, содержащих высокие концентрации и-РНК провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-8, MCP-1, отмечается резкое снижение экспрессии рецепторов естественных киллеров с фенотипом CD45⁺/CD56⁺ при одновременном увеличении популяции клеток фенотипом CD56⁺/CD25⁺. Иммуносупрессия, в свою очередь, приводит к развитию вторичных инфекционных осложнений: бронхопневмонии, энтероколита, нагноения в области кожного поражения.

Одновременное развитие тромбоцитопении сопровождается геморрагическим синдромом: повышение времени свертывания крови, кишечные кровотечения (стул с примесью крови), петехиальная сыпь.

Одной из характерных особенностей действия иприта является глубокое нарушение обмена веществ, в результате которого развивается истощение, описываемое как «ипритная кахексия». Нарушается белковый обмен: анаболические процессы замедляются, катаболические — резко интенсифицируются. Грубые нарушения обмена веществ (патологический злокачественный катаболизм) могут служить причиной смерти пораженных.

При выздоровлении сначала наступает регенерация элементов костного мозга, а затем нормализуется количество лейкоцитов в периферической крови.

9.4.6. Обоснование патогенетической терапии

Специфических антидотов к ипритам нет.

Основными направлениями патогенетической терапии являются следующие: 1) предупреждение и устранение местных

воспалительно-некротических поражений; 2) коррекция радиомиметического действия; 3) при интоксикации в больших дозах — профилактика экзотоксического шока.

Профилактика как местного, так и резорбтивного действия ипритов достигается своевременным проведением санитарной обработки. После проведения санитарной обработки целесообразно применение средств, направленных на дальнейшее обезвреживание ОВ, не всосавшегося во внутренние среды организма, на поверхности кожи, слизистой глаз, в просвете желудочно-кишечного тракта, и препаратов, облегчающих состояние пораженных.

Для дегазации иприта на коже человека рекомендуется применение 2–5% водных растворов препаратов «активного хлора» (хлораминов). Также для дегазации иприта на коже могут применяться растворы марганцевокислого калия, перекиси водорода и йода, поскольку при окислении иприт теряет свои токсические свойства. Для обработки слизистых глаз применяют 1–2% растворы двууглекислой соды или борной кислоты.

В случае попадания иприта в желудок необходимо вызвать рвоту и провести промывание желудка 0,05% раствором марганцевокислого калия. По окончании промывания в желудок вводится активированный уголь.

Для уменьшения явлений резорбтивного действия иприта используется 30% раствор гипосульфита натрия в количестве 10–15 мл внутривенно.

В последующий период используются средства, стимулирующие гемопоэз, антибиотики широкого спектра действия. Для коррекции нарушений иммунной системы и повышения эффективности антибактериальной терапии целесообразно применение иммуностропных средств из группы регуляторных пептидов тимуса (тимоген), обладающих высокой эффективностью и отсутствием побочных эффектов.

9.4.7. Характеристика химического очага, создаваемого ипритами

Иприты при применении формируют химический очаг, который имеет следующие параметры медико-тактической характеристики:

1) *стойкий очаг заражения*: в зависимости от температуры окружающей среды (от времени года) заражение может сохраняться несколько недель (летом) и 2–3 мес (зимой);

2) по скорости действия очаги поражения импритами относятся к очагам поражения веществами медленного действия: картина поражения развивается спустя несколько часов, доля тяжелых поражений не превысит 30–40%;

3) по вероятному конечному эффекту поражения очаги поражения ипритом относятся к **очагам поражения веществами смертельного действия** — высока вероятность смертельного поражения.

9.5. Соединения мышьяка: токсикологическая характеристика

9.5.1. Возможные причины поражений

Наиболее значимыми источниками поражения населения мышьяком и его соединениями являются по крайней мере следующие:

1) органическое соединение мышьяка — люизит — является табельным боевым отравляющим веществом кожно-резорбтивного действия;

2) производные мышьяка используются в качестве пестицидов (инсектицидов и гербицидов), в текстильной промышленности (как осушители в производстве хлопковых тканей), для консервации древесины. В последние десятилетия случаи массовых отравлений соединениями мышьяка крайне редки;

3) широкое применение мышьяксодержащих веществ в хозяйственной деятельности, их доступность делают возможным их применение с террористическими целями.

Высокая токсичность соединений трехвалентного мышьяка была известна еще в античные времена, что сделало эти вещества одними из часто используемых криминальных ядов. Своего «расцвета» отравления мышьяком достигли в Средние века. В большинстве случаев история династических убийств и дворцовых переворотов средневековой Европы — это токсикология мышьяка. Одним из признанных «ценителей» высокой токсичности соединений мышьяка был Родриго Борджиа (1431–1503), который в 1491 г. стал Папой Римским Александром IV. Считается, что Р. Борджиа убивал своих противников с помощью соединений трехвалентного мышьяка. Еще при жизни Р. Борджиа получил прозвище «Аптекарь Сатаны». По преданию у Р. Борджиа был полый перстень, который наполнялся жидким ядом. При рукопожатии жертва чувствовала небольшой укол в руку — через специальное отверстие в перстне в кожу вводился яд.

Токсикокинетика неорганического мышьяка имеет характерную особенность — вещество не выводится полностью, а накапливается в дериватах кожи (в волосах и в ногтевых пластинах). Это позволя-

ет спустя многие годы при судебно-медицинском анализе останков определять наличие мышьяка в организме. Однако обнаружение мышьяка еще не говорит о том, что человек был отравлен. В Средние века солями мышьяка лечили некоторые заболевания.

9.5.2. Классификация соединений мышьяка

Мышьяк (As) — металл V группы Периодической системы.

В зависимости от биологической активности (токсичности) соединения мышьяка разделяют на несколько групп (табл. 23).

1. Неорганические соединения:

1.1. Соединения трехвалентного мышьяка.

1.1. Соединения пятивалентного мышьяка.

2. Органические соединения:

2.1. Соединения трехвалентного мышьяка.

2.1. Соединения пятивалентного мышьяка.

Токсические процессы, развивающиеся в результате острого действия соединений мышьяка, имеют существенные особенности для каждой группы.

9.5.3. Арсенит натрия

Арсенит натрия (NaAsO_2) — белый кристаллический порошок. В воде растворим, поэтому основной путь поступления — пероральный. Для человека смертельная доза вещества при приеме через рот составляет около 100 мг.

Токсикокинетика. Около 90% попавшего в желудочно-кишечный тракт вещества абсорбируется. После поступления в кровь мышьяк быстро перераспределяется в органы и ткани. Впоследствии мышьяк накапливается в придатках кожи: в ногтях, волосах.

Таблица 23

Классификация соединений мышьяка

Химическое строение		Токсичность	Примеры веществ
Неорганические соединения	As (III)	Высокая	Арсенит натрия, трихлорид мышьяка, арсин (мышьяковистый водород)
	As (V)	Умеренная	Мышьяковая кислота и арсенаты
Органические соединения	As (III)	Высокая	Дюизит
	As (V)	Умеренная	Кокадиловая кислота

Основным путем выведения мышьяка является выделение с мочой. Скорость экскреции достаточно высока: в первые двое-трое суток выделяется до 90% введенного количества мышьяка.

Острое пероральное отравление мышьяком сопровождается поражением желудочно-кишечного тракта, нервной системы, сердечно-сосудистой системы, системы крови, почек, печени.

Клиника острого отравления. При пероральном приеме больших доз мышьяка развивается так называемая паралитическая форма отравления. Спустя несколько десятков минут возникают тошнота, рвота, профузный понос. На этом фоне развивается судорожный синдром (как правило, тонические судороги). Развивается коллапс, сознание утрачивается. В течение 4–6 ч человек умирает.

«Типичное» острое отравление характеризуется постепенным развитием клинической картины. Первые симптомы появляются через полчаса-час после приема яда, а если мышьяк содержался в большом количестве пищи, начало заболевания может быть еще более отставленным. Клиника возникающего гастроэнтероколита напоминает холеру: режущие боли в животе, профузный жидкий стул с примесью свежей крови, обильная рвота. Считается, что характерным признаком для отравления мышьяком является чесночный металлический привкус во рту. Если в течение суток диарея не прекращается, развиваются признаки обезвоживания организма: гиповолемия, падение артериального давления, нарушение электролитного баланса, что и может стать непосредственной причиной смерти.

9.6. Люизит: токсикологическая характеристика

9.6.1. Причины возможных массовых поражений населения люизитом

Люизит — табельное боевое отравляющее вещество кожно-резорбтивного (кожно-нарывного) действия. В ряде стран на вооружении состоит не чистый люизит, а ипритно-люизитная смесь.

Люизит был синтезирован американским химиком Льюисом (что и отражено в названии ОВ) в 1917 г., в конце Первой мировой войны (1914–1918 гг.). Из-за окончания войны люизит тогда так и не был использован, но высокая токсичность сразу сделала его одним из наиболее вероятных ОВ в период между двумя мировыми войнами. Люизит (ипритно-люизитная смесь) до сих пор находится на вооружении в армиях стран, обладающих химическим оружием.

Собственно люизит в ходе Первой мировой войны не применялся, но в качестве ОВ применялись другие соединения мышьяка. Кроме того, учитывая, что неорганические соединения мышьяка обладают выраженным раздражающим действием, их использовали в качестве «добавок» в сложные рецептуры ОВ: например, смесь фосгена и мышьякпроизводного соединения. Введение в рецептуры соединений мышьяка позволяло вызвать мощное раздражение верхних дыхательных путей. Сухой мучительный раздражающий кашель делал невозможным дальнейшее пребывание солдата в противогазе, и он срывал средства защиты. В результате через незащищенные дыхательные пути в организм поступал основной токсикант, например фосген, что вызывало тяжелые поражения.

9.6.2. Физико-химические свойства

Свежсперегнанный люизит — бесцветная жидкость, при хранении приобретает темно-фиолетовую окраску. Запах люизита напоминает запах растертых листьев герани.

Умеренно летуч, пары тяжелее воздуха (относительная плотность паров люизита по воздуху — 7).

В воде практически не растворяется. Хорошо растворяется в жирах. Впитывается в резину, лакокрасочные покрытия, пористые материалы.

Люизит быстро окисляется окислителями: йодом, перекисью водорода, препаратами «активного хлора», — образуются малотоксичные продукты. Этот процесс — дегазация — основан на превращении трехвалентного мышьяка, входящего в состав люизита, в пятивалентный и снижении в связи с этим токсичности образующихся соединений.

9.6.3. Токсикокинетика

Высокая растворимость люизита в липидах делает возможным поступление вещества через неповрежденную кожу и через слизистые оболочки верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Жирорастворимость позволяет люизиту легко проникать через гистогематические барьеры, проникать внутрь клеток через клеточные мембраны.

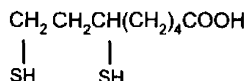
В организме люизит подвергается гидролизу, окислению, дегалогенированию, деалкилированию. Мышьяксодержащие метаболиты выделяются из организма достаточно быстро: в течение 2–3 сут выделяется до 80–90% поступившего в организм люизита.

Токсичность. При попадании люизита в желудочно-кишечный тракт смертельная доза для человека составляет 150–500 мг.

9.6.4. Механизм токсического действия

Люизит относится к *тиоловым ядам*, т. е. инактивирует SH-группы белковых молекул (ферментов, белков мембран и пр.). Исходя из механизма токсического действия теоретически отравление мышьяком должно было бы сопровождаться нарушением активности всех SH-содержащих молекул. В 1940-х гг. было показано, что люизит образует стойкие соединения только с дитиоловыми соединениями: молекулы, в которых две тиоловые группы расположены рядом в положении 1,2, либо 1,3 (рис. 22).

Именно к таким дитиоловым молекулам относится липоевая кислота. Липоевая кислота — коэнзим пируватоксидазного ферментного комплекса, регулирующего превращение пировиноградной кислоты (конечного продукта гликолиза) в активную форму уксусной кислоты (ацетил-CoA), утилизируемую в цикле Кребса.



Липоевая кислота

В результате блокируется цикл трикарбоновых кислот — нарушаются процессы энергетического обмена, в первую очередь в клетках с активным клеточным обновлением. Так что формально люизит можно рассматривать и как вещество общедовитого действия. В результате ингибирования цикла Кребса в крови и в тканях накапливается пировиноградная кислота, что приводит к развитию ацидоза.

Взаимодействием с дитиоловыми белками объясняется как местное, так и резорбтивное действие люизита. Ферменты, содержащие сульфгидрильные группы, обеспечивают в том числе проницаемость сосудистой стенки. Инактивация таких ферментов приводит к резкому повышению сосудистой проницаемости и развитию отеков. Выраженный ацидоз, который формируется в результате инактивации ферментов цикла Кребса, также способствует развитию отеков: из сосудистого русла выходит плазма, чтобы снизить

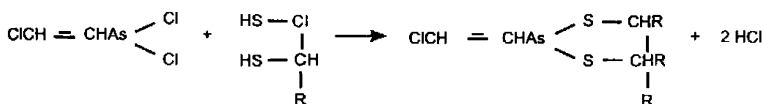


Рис. 22. Взаимодействие люизита с дитиоловыми белковыми молекулами (схема)

концентрацию рН-ионов в интерстициальном пространстве. Замыкается порочный круг.

9.6.5. Клиника острого поражения люизитом

Клиника поражения люизитом складывается из: 1) раздражающего действия на кожные покровы и слизистые; 2) местного действия на пути проникновения через барьеры: воспалительно-некротических изменений кожи и (или) слизистых дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта; 3) резорбтивного действия яда — нарушения кислотно-основного равновесия (развитие ацидоза) и сосудистой проницаемости (табл. 24).

9.6.5.1. Местные поражения

Поражение кожи. Скрытый период практически отсутствует: быстро развивается раздражение кожи (боль, жжение или зуд на месте воздействия). Позже появляются воспалительные изменения, выраженность которых определяет тяжесть специфического дерматита (воспаления кожи). Поражение средней степени характеризуется стадийным течением. Сначала появляется болезненная эритема. В течение нескольких часов на поверхности эритемы в результате отслаивания эпидермиса происходит формирование одиночного пузыря, который достаточно быстро вскрывается. На месте пузыря возникает язва. Поражения люизитом, как правило, не инфицируются: соединения мышьяка обладают свойством антисептика. Следует вспомнить, что в начале XX в. препараты мышьяка (осарсол и новарсенол) были предложены Паулем Эрлихом (лауреат Нобелевской премии по медицине 1908 г. совместно с И.И. Мечниковым) для лечения сифилиса. Эрозивная поверхность эпителизирована в течение 1–2 нед. Тяжелое поражение — это глубокая, длительно незаживающая язва.

Сравнительная характеристика поражения кожи люизитом и ипритом представлена в табл. 25.

Поражение органов дыхания. Люизит действует на слизистые дыхательных путей в парообразном состоянии или в форме аэрозоля. Первоначально оказывается выраженное раздражающее действие на слизистую оболочку. Возникают першение и «царапанье» в горле, появляются чихание, насморк, сухой упорный кашель, обильное слонотечение.

При отравлениях средней и тяжелой степени через час-полтора развиваются воспалительно-некротические изменения слизистой

Таблица 24

Клиническая картина острого поражения лимонитом

Вид действия	«Структура-мишень»	Эффект	Клинические проявления	
Местное	Клеточные структуры покровных тканей	Воспалительно-некротические изменения	Кожа	Раздражение, затем — язвенно-некротический дерматит
			ЖКТ	Язвенно-некротический гастроэнтероколит
			Дыхательные пути	Раздражение, затем — фаринго-трахеобронхит
			Глаза	Раздражение, конъюнктивит, блефарит
Резорбтивное	Липосвая кислота, дитиоловые ферменты	Системный ашдоз, резкое повышение проницаемости сосудов — «сосудистый яд»	Коллапс, массивные отеки, гидроторакс, асцит, при тяжелых формах — отек легких (гемодинамический)	

оболочки трахеи и бронхов. Кашель усиливается, отделяется мокрота с прожилками крови и обрывками некротизированной слизистой дыхательных путей (псевдомембранозное воспаление).

Таблица 25

Сравнительная характеристика среднетяжелых поражений кожи ипритом и люизитом (по Саватееву Н.В., 1987)

Проявления токсического дерматита	Люизит	Иприт
Раздражение кожи	Выраженное	Отсутствует («немой контакт»)
Скрытый период	Отсутствует: в момент контакта — раздражение кожи, через 20–30 мин — развивается эритема	4–8 ч
Эритема	Яркая, имеет четкие границы со здоровой кожей	«Застойная»: неяркая, («цвет семги»), не имеет четких границ со здоровой кожей
Отек кожи	Резко выражен	Не выражен
Пузыри	Возникают через 12–13 ч единичные, большие	Возникают через 24–36 ч. Сначала — мелкие по краям эритемы («жемчужное ожерелье»); затем — сливные
Язва	Дно язвы ярко-красное с мелкоточечными кровоизлияниями, может захватывать подлежащие ткани	Дно язвы бледное
Срок наибольшей выраженности поражения	Через 48–72 ч	Через 10–14 сут
Присоединение вторичной инфекции	Очень редко	Как правило
Длительность течения	2–3 нед	6–8 нед
Исход дерматита	Разрешение (шелушение)	Стойкая пигментация на месте поражения, сенсибилизация к повторным воздействиям

При действии в концентрациях, близких к смертельным, люизит вызывает развитие токсического отека легких с характерной для этого синдрома симптоматикой.

Поражение глаз возникает при действии паров люизита. В момент контакта появляются чувство жжения, боль в глазах, обильное слезотечение, блефароспазм. Легкая степень поражения органа зрения характеризуется симптомами поверхностного (катарального) конъюнктивита: покраснение конъюнктивы, обильное слезотечение, светобоязнь. Симптомы раздражения довольно быстро проходят. Поражение средней степени тяжести характеризуется выраженным (выворачивающим) отеком конъюнктивы, изъязвлением. Постепенно катаральный конъюнктивит переходит в гнойный. При поражениях тяжелой формы в процесс вовлекаются не только веки, конъюнктива, но и роговая оболочка глаза. Появляются признаки помутнения роговицы.

При попадании в глаза люизита в капельно-жидком виде быстро развиваются очаги некроза роговицы, слизистого и подслизистого слоя конъюнктивы, параорбитальной клетчатки и мышц глаза. Такое поражение носит название панофтальмит. Процесс заканчивается потерей глаза.

Поражение желудочно-кишечного тракта развивается при попадании люизита внутрь с зараженной водой или пищей. Основным проявлением выступает тяжелый геморрагический гастроэнтерит. Почти сразу после воздействия появляются слюнотечение, тошнота, обильная и упорная рвота. Рвотные массы имеют запах люизита (запах листьев герани) и примесь крови. Позже присоединяется профузная диарея (энтерит).

9.6.5.2. Резорбтивное действие

При тяжелых поражениях люизитом одновременно с местными проявлениями развиваются симптомы резорбтивного действия.

Люизит, как и другие соединения трехвалентного мышьяка, является прежде всего сосудистым ядом. Наиболее характерно для люизитной интоксикации — прогрессирующее падение артериального давления (коллапс).

Люизит вызывает усиление проницаемости сосудов (артериол и капилляров). Под влиянием токсиканта происходит выход жидкой части крови в серозные полости и межклеточное пространство тканей. Развивается гидроторакс, гидроперикард, асцит, выраженные отеки конечностей. В более тяжелых случаях нарушение проницае-

мости сосудов выражено столь значительно, что приводит к развитию гемодинамического отека легких.

Механизм танатогенеза. Смерть наступает в результате острой циркуляторной гипоксии, в крайне тяжелых случаях — от гиповолемического шока.

9.6.6. Характеристика химического очага поражения люизитом

Люизит при применении формирует химический очаг, который имеет следующие параметры медико-тактической характеристики:

1) *стойкий очаг заражения*; в зависимости от температуры окружающей среды (от времени года) заражение может сохраняться от нескольких суток (летом) до месяца (зимой);

2) *по скорости действия* очаги поражения люизитом относятся к очагам поражения веществами **быстрого действия**;

3) по вероятному конечному эффекту поражения очаги поражения люизитом относятся к **очагам поражения веществами смертельного действия** — высока вероятность смертельного поражения.

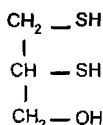
9.6.7. Медицинские средства защиты. Антидотная терапия

Средства для обезвреживания мышьяка на покровных тканях. При попадании капельно-жидкого люизита на кожу или одежду в первые 5–10 мин производят частичную санитарную обработку с помощью содержимого индивидуального противохимического пакета (ИПП). Помимо содержимого ИПП для обезвреживания люизита на поверхности кожи могут быть использованы вещества, которые окисляют, хлорируют или приводят к гидролизу. Дегазирующие свойства окислителей основаны на превращении трехвалентного мышьяка, входящего в состав люизита, в пятивалентный и снижении в связи с этим токсичности образующихся соединений. В качестве окислителей могут быть использованы растворы 5% монохлорамина, 5% марганцовокислого калия, 5–10% раствор йода.

При попадании соединений мышьяка с зараженной водой или пищей необходимо обильно промыть желудок и пищевод раствором марганцовокислого калия (0,05% раствор).

Антидотная терапия. Исходя из механизма токсического действия люизита вполне логично использовать дитиольные соединения — вещества, образующие прочные циклические комплексы с соединениями мышьяка. Данный механизм антитоксического действия — химический.

Эффективным препаратом оказался 2,3-димеркаптопропанол, синтезированный в Великобритании в 1941–1942 гг. и вошедший в историю токсикологии под названием «британский антилюизит» (БАЛ).



Димеркаптопропанол

Под влиянием БАЛ скорость выведения мышьяка из организма с мочой увеличивается в 5–10 раз. Эффект БАЛ при отравлении люизитом обусловлен его способностью не только образовывать прочные циклические соединения со свободно циркулирующим в крови люизитом, но и вытеснять его из соединений со структурами-мишенями: биохимический антагонизм (рис. 23).

2,3-димеркаптопропанол (БАЛ) имеет существенные недостатки. БАЛ — маслянистая жидкость, которая плохо растворяется в воде. Для парентерального введения препарат надо предварительно разогреть. Кроме того, БАЛ имеет очень низкую терапевтическую широту. Соотношение эффективной дозы к токсической оценивается как 1 : 4.

Эти недостатки антидота побудили поиск новых средств. В нашей стране в 1943 г. был разработан более «удобный» антидот из группы дитиолов — унитиол (2,3-димеркаптопропансульфонат натрия). Этот антидот хорошо растворим в воде, терапевтическая широта оценивается как 1 : 20.

Унитиол, так же как и БАЛ, взаимодействует в крови и тканях со свободным люизитом и с ядом, уже связавшимся с молекулами-

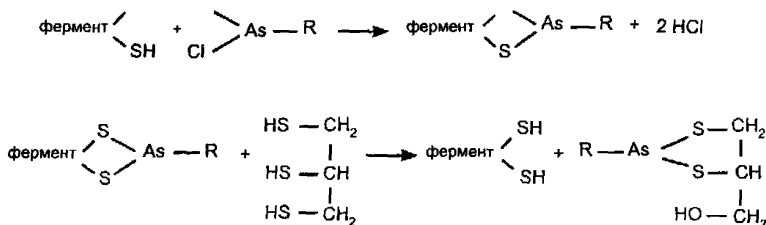
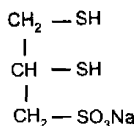


Рис. 23. Вытеснение люизита из связи с дитиоловым ферментом (схема)



Унитиол

мишненями. Комплекс «люизит—унитиол» малотоксичен, хорошо растворим в воде, легко выводится из организма с мочой.

Унитиол выпускается в ампулах по 5 мл 5% водного раствора. Поскольку после введения унитиол определяется в крови в течение лишь 5 ч, при отравлениях соединениями мышьяка его вводят внутримышечно по следующей схеме: в 1-е сут — по 1 ампуле 4–6 раз с интервалом 4–6 ч; во 2–3-и сут — по 1 ампуле 2–3 раза с интервалом 8–12 ч; в последующие 4–5-е сут — по 1 ампуле в сутки.

Для лечения поражений глаз и кожи дитиолы применяют в виде мази «Дикаптол» (5% мазь 2,3-димеркаптопропанола — БАЛ) или 30% мази унитиола.

9.7. Рицин: токсикологическая характеристика

Возможные причины массовых поражений среди населения. Рицин содержится (3–5%) в бобах клещевины обыкновенной (*Ricinus communis* L). Путем экстракции он достаточно легко может быть получен. Высокая токсичность и доступность вещества делают его потенциальным диверсионным агентом. Рицин — вещество, которое может быть применено с террористическими целями, о чем свидетельствуют случаи обнаружения в Англии и в США подпольных лабораторий по производству рицина.

Физико-химические свойства. Рицин — растительный белок (гликопротеид), токсин растительного происхождения. Молекула рицина состоит из двух полипептидных цепей, соединенных дисульфидной связью: А-цепь (265 аминокислот) и В-цепь рицина (260 аминокислот, фрагментов глюкозамина и маннозы). Рицин представляет собой белый порошок, не имеющий запаха. Порошок легко распыляется (диспергируется) в воздухе — возможность ингаляционного поражения и быстро растворяется в воде — возможность заражения источников водоснабжения.

Токсикокинетика. Рицин способен проникать в организм через легкие (ингаляционно), через желудочно-кишечный тракт. Через неповрежденную кожу рицин проникать не способен. При по-

вреждении кожи (ранении) рицин быстро поступает во внутренние среды. Попав в кровь, вещество распределяется в организме. Значительная часть рицина быстро фиксируется на поверхности эндотелия и клеток различных органов и тканей. Токсин как белковая молекула разрушается протеолитическими ферментами.

Смертельная доза рицина для человека при приеме через рот составляет около 200 мг. При ингаляционном пути поступления токсичность рицина в 5–7 раз выше.

Токсикодинамика. В механизме цитотоксического действия рицина можно выделить три периода: 1) фиксация токсина на мембране клеток; 2) проникновение рицина в клетку; 3) необратимое повреждение клетки.

Фиксация рицина на мембране клеток осуществляется путем взаимодействия В-цепи молекулы с рецепторами, активно связывающими лектины. Такие рецепторы имеются практически во всех клетках, однако количество таких рецепторов на поверхности мембран различных клеток неодинаково. Этим объясняется и неодинаковая чувствительность различных тканей к токсину. Так, у соматических клеток (гепатоциты, эндотелиоциты) количество участков связывания рицина достигает 10^6 – 10^8 на клетку, а у эритроцитов их меньше в 1 тыс. раз.

После фиксации рицина на мембране клетки начинается процесс проникновения токсина внутрь клетки, который осуществляется путем эндоцитоза.

Проникнув в клетку, молекула рицина разрушается с высвобождением А-цепи, которая и оказывает повреждающее действие. Основной «структурой-мишенью» А-цепи являются рибосомы. Нарушается синтез полипептидных цепей (процесс трансляции). Биосинтез белка осуществляется на рибосомах с участием сложного комплекса, который включает рибосомальные белки, информационную РНК, транспортную РНК, аминоацил-тРНК-синтетазы. В данный комплекс входят белковые факторы инициации (начала) синтеза белка, элонгации (удлинения) полипептидной цепи и терминирования (окончания) процесса биосинтеза. Рицин связывается с рибосомами в месте их взаимодействия с факторами элонгации полипептидной цепи. Тонкий механизм взаимодействия рибосомального комплекса нарушается (ингибируется), и удлинения, синтезируемых на рибосоме полипептидных цепей не происходит. Синтез белка в клетке прекращается, и клетка погибает.

Вторым механизмом цитотоксичности рицина является инактивация эндогенных ингибиторов протеолиза в клетках. В результате активируются протеолитические ферменты лизосом, которые разрушают белки собственной клетки, что приводит к гибели клетки.

Клиника острого отравления рицином складывается из местного и резорбтивного действия. Признаки поражения проявляются, как правило, после длительного скрытого периода: через сутки-три после попадания вещества в организм. Следовательно, рицин относится к веществам с крайне замедленным (отставленным) действием.

Местное действие рицина обусловлено повреждением клеточных структур на месте проникновения в организм. При ингаляционном поступлении повреждаются альвеолоциты и эндотелиоциты, при алиментарном пути поступления — эпителий желудочно-кишечного тракта.

Резорбтивное действие проявляется выраженным нарушением проницаемости сосудов и деструктивными процессами (цитолизом) в печени, почках, миокарде. В основе нарушения сосудистой проницаемости также лежит повреждение эндотелиоцитов.

Клиническая картина отравления рицином неспецифична и полиморфна. Проявления интоксикации во многом зависят от пути поступления яда в организм (местного действия). Можно выделить следующие наиболее часто наблюдаемые клинические проявления: умеренный отек легких и кровоизлияния в легочную ткань, реже — гидроторакс и асцит, выраженный геморрагический гастроэнтероколит, кровоизлияния во внутренние органы, токсический гепатит, токсический нефрит вплоть до острой почечно-печеночной недостаточности.

При заглатывании семян клещевины через 10—12—24 ч появляются признаки сильного раздражения желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, сильные боли в животе, приступы кишечной колики, профузный понос (часто с кровью).

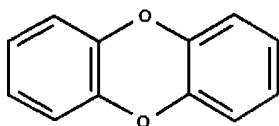
Позже развиваются лихорадка, головная боль, цианоз кожных покровов, появляется чувство жажды, артериальное давление падает, пульс частый слабого наполнения, выступает холодный пот. В крайне тяжелых случаях на высоте интоксикации (на вторые-третьи сутки) наблюдаются судорожный синдром, признаки поражения печени (желтуха) и почек (альбуминурия, гематурия, уменьшение количества отделяемой мочи вплоть до анурии), тяжелая гектическая лихорадка.

При смертельных интоксикациях летальный исход наступает, как правило, на 2–7-е сут. Для несмертельного отравления ричином характерно затяжное течение.

Лечение. Специальные антидотные средства отсутствуют. Помощь пораженным оказывается симптоматическая. Перспективным направлением разработки антидотов может быть создание антитоксических сывороток, содержащих антитела к белку-рицину.

9.8. Диоксины: токсикологическая характеристика

Соединения, содержащие два бензольных кольца, соединенных через два «кислородных мостика», называют диоксинами.



Диоксин

При взаимодействии с галогенами образуются соответствующие галогенированные производные. В современной практической токсикологии известны более тысячи различных диоксинов. Разнообразие химической структуры определяется сочетанием таких факторов, как тип галогена (хлор или бром), число атомов галогена в молекуле, изомерия положения галогена в молекуле.

2,3,7,8-тетрахлордibenzo-пара-диоксин (ТХДД) — самый токсичный представитель группы диоксинов. По механизму действия диоксины относятся к токсичным модификаторам пластического обмена. Токсикология диоксинов обладает отличительными особенностями:

1) диоксины — «суперэкоотоксиканты»; эти вещества сохраняются в экосистемах многие годы, создавая очаги длительного экологического неблагополучия;

2) токсическое действие диоксинов имеет продолжительный скрытый период, т. е. диоксины — вещества крайне замедленного действия;

3) диоксины оказывают токсическое действие на различные органы и системы, обладают канцерогенным и эмбриотоксическим эффектами.

Источники контакта человека с диоксинами (причины отравлений).

Высокая токсичность диоксинов и их способность создавать очаги длительного экологического неблагополучия стали очевидны еще после войны США во Вьетнаме (1960–1970-е гг. XX в.). Армией США широко использовались так называемые дефолианты боевого применения: средства, предназначенные для удаления зеленого растительного покрова с целью демаскировки военных объектов. Применялись различные по составу рецептуры («белая», «оранжевая», «голубая») на основе трихлорфеноксиуксусной кислоты, при производстве которой в качестве примеси образуется диоксин. По оценке специалистов (Софронов Г.А., 2008, 2010), в ходе войны американцы применили более 100 тыс. т гербицидов. При этом в окружающую среду поступило ориентировочно 400–500 кг диоксинов.

Диоксины являются промежуточным продуктом при производстве полимерных материалов. Аварии на предприятиях по производству хлорированных фенолов могут сопровождаться выбросом диоксинов.

Сжигание хлорированных углеводородных продуктов (пластмасс), осадков сточных вод и других бытовых отходов приводит к образованию диоксиноподобных соединений.

Физико-химические свойства. Собственно диоксин (2,3,7,8-ТХДД) — твердое кристаллическое вещество. Хорошо растворяется в органических растворителях, в воде не растворим.

Экотоксичность. Вещество отличается необычайной стойкостью в окружающей среде: абсорбируется на органических пылевых и аэрозольных частицах, которые разносятся воздушными потоками, поступает в водные экосистемы. В донных отложениях стоячих водоемов сохраняется десятки лет. В почве происходит медленная микробная деградация диоксина, период полуэлиминации из почвы составляет около 10–15 лет, т. е. полное «удаление» диоксинов из почвы происходит через 50–75 лет ($5 \times T_S$). Длительно сохраняясь в экосистемах, диоксин передается по пищевым цепям с эффектом биоумножения.

Токсикокинетика. Диоксины могут поступать в организм человека любым путем: ингаляционно, алиментарно и даже чрескожно. Ингаляционное поступление возможно при аварийных выбросах на предприятиях или при попадании человека в «факел» применения гербицидов. Алиментарный путь поступления реализуется при употреблении в пищу продуктов и воды, зараженных диоксинами. Вещество хорошо проникает через гистогематические барьеры

(обладает высокой липофильностью) и распределяется в органах и тканях. Значительная часть токсикантов кумулируется в тканях, богатых липидами, и прежде всего в жировой. Даже через 15 лет после окончания войны содержание ТХДД в жировой ткани жителей Вьетнама было в 3—4 раза выше, чем у жителей Европы и США.

Вещество очень медленно метаболизирует в организме: период полувыведения ТХДД у человека составляет 6 лет. Основной системой детоксикации выступают цитохром-Р450-зависимые оксидазы печени и почек.

Токсичность. По существующим оценкам, LD_{50} ТХДД для человека составляет около 50 мкг/кг.

Механизм токсического действия диоксинов связан с их способностью резко активировать ферменты микросомального окисления в гладком эндоплазматическом ретикулуме печени, почек, легких. Микросомальные ферменты — основная система метаболизма чужеродных соединений (ксенобиотиков). Кроме того, эта ферментативная система участвует в метаболизме некоторых эндогенных веществ.

Считается, что повышение активности (индукция) микросомальных ферментов связано со взаимодействием диоксинов с белками — регуляторами активности генов, ответственных за синтез микросомальных ферментов. В результате существенно возрастает активность Р-450-зависимых монооксигеназ, трансфераз, гидроксилаз и других энзимов.

Поскольку диоксины длительное время сохраняются в организме, наблюдается стойкая индукция микросомальных энзимов. Такая длительная активация вызывает извращение метаболизма некоторых ксенобиотиков и эндогенных (собственных) биологически активных веществ. В частности, существенно модифицируется метаболизм некоторых гормонов, коферментов и структурных элементов клеток. В результате образуются метаболиты, обладающие поражающим действием на клеточные структуры различных тканей. В этом и состоит феномен токсификации или «токсичной модификации» метаболизма, который составляет суть механизма действия диоксинов и других полихлорированных соединений.

Клиника острого отравления. Клинические проявления при остром отравлении диоксином очень разнообразны, что обусловлено большой ролью индивидуальных особенностей в токсикокинетике вещества. Основные закономерности развития клинической картины состоят в следующем:

1) длительный скрытый период: картина поражения может развиваться спустя несколько недель и даже месяцев после контакта

с диоксином. Описывается даже так называемый отложенный эффект, когда симптомы поражения развиваются спустя год и более после воздействия яда;

2) длительное многолетнее течение отравления (при несмертельных поражениях) описывается в литературе как «диоксиновая патология»;

3) наиболее характерным симптомом выступает специфическая картина поражения кожи: развитие так называемых *хло-ракне*. Угревая сыпь покрывает кожу лица, шеи, груди, спины. На месте первичных элементов угревой сыпи образуются рубцы. Одной из причин развития хлоракне считают грубое нарушение обмена липидов и жирорастворимых витаминов, например витамина А;

4) характерным признаком тяжелой интоксикации являются отеки. Жидкость накапливается в подкожной клетчатке сначала вокруг глаз, затем отеки распространяются на лицо, шею, туловище;

5) возникает тяжелое нарушение обмена веществ — кахексия. В период течения диоксиновой болезни человек теряет в весе до $1/4$ — $1/3$ массы своего тела;

6) интоксикация проявляется поражением печени: развивается гипербилирубинемия, снижается детоксицирующая функция печени; токсический гепатит развивается в форме очагового центрального некроза;

7) для диоксиновой болезни характерна выраженная иммуносупрессия, которая обусловлена гемотоксическим действием диоксина: резко падает содержание γ -глобулинов, подавляются реакции клеточного иммунитета.

Диоксин обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием. Так, у женщин, проживающих на территории Южного Вьетнама, частота рождаемости детей с аномалиями развития в 10—15 раз выше, чем у женщин других территорий Юго-Восточной Азии.

Лечение. Специфических противоядий для диоксинов не создано. Лечение патогенетическое и симптоматическое.

9.9. Общие закономерности токсикологии тяжелых металлов

Основным источником поступления металлов в окружающую среду в настоящее время является производственная и хозяйственная деятельность. Опасность металлов для человека определяется

токсичностью соединений, в форме которых они действуют, агрегатным состоянием этих соединений в окружающей среде и способностью накапливаться в организме.

Токсикокинетика. Основными путями поступления металлов в организм являются ингаляционный и алиментарный. Отдельные соединения металлов могут поступать в организм через неповрежденную кожу (металлорганические соединения).

При нормальных условиях в газообразной форме действуют только пары ртути, некоторые гидриды металлов (мышьяковистый водород, сурьмянистый водород) и пары металлорганических соединений (тетраэтилсвинец). Хотя количество металла, проникающего таким образом, незначительно, этот способ воздействия имеет большое значение в силу высокой сорбционной способности легких. При действии металлов в форме аэрозоля характер распределения частиц в дыхательных путях определяется целым рядом обстоятельств, важнейшими из которых являются размер частиц (оптимум: 1–5 мкм) и растворимость в воде (чем выше водорастворимость, тем большее количество металла проникает непосредственно в кровь).

Металлы попадают в желудочно-кишечный тракт либо с пищей и водой, либо после ингаляции металлической пыли. Абсорбция в желудочно-кишечном тракте зависит от свойств элемента, его валентности, химической формы (органическое, неорганическое соединение) и состава пищи.

Транспорт металлов от места всасывания к области депонирования осуществляется через кровь и интерстициальную жидкость. В крови металлы распределяются между клетками и плазмой. Распределение металлов в организме определяется содержанием специфических лигандов, связывающих металл в тканях, и наличием специальных механизмов транспорта через клеточные мембраны. Эти факторы определяют неравномерность распределения металлов между органами, внутри органа, между клетками и на внутриклеточном уровне. В подавляющем большинстве случаев в наибольшей степени повреждаются органы, в которых металл накапливается в максимальном количестве. Орган, обладающий самым низким порогом чувствительности к металлу, называется критическим органом.

С другой стороны, накопление металла в тканях далеко не всегда означает их повреждение. Нередко металл накапливается в форме неактивных комплексов и в таком виде депонируется в организме. Так, в костях при хронических воздействиях в малых концентрациях

образуется депо свинца, но только массивное выделение металла при определенных физиологических процессах может инициировать токсические эффекты.

Присоединение или отдача металлом электрона сказывается на его химической активности, а следовательно, и на способности взаимодействовать с тканевыми лигандами, что определяет его токсичность. Изменения валентности металла проходят в организме либо вследствие простых химических реакций в клетках или межклеточной жидкости, либо вследствие энзиматических процессов.

В отличие от большинства органических соединений, элиминирующихся из организма путем метаболических превращений, единственный способ элиминации металлов — выделение. Выделение в мочу осуществляется с помощью трех процессов: гломерулярной фильтрации, канальцевой секреции и слущивания эпителия почечных канальцев. Экскреция через ЖКТ происходит в результате желчеотделения, выделения панкреатического сока, секреции желез слизистой, транспорта через слизистую оболочку путем слущивания эпителия.

Общие механизмы токсичного действия. Катионы металлов могут формировать координационно-ковалентные связи с широким классом молекул-лигандов (белки, нуклеиновые кислоты). Последствия взаимодействия металлов с лигандами многообразны. Прежде всего это разрыв водородных связей внутри макромолекулы, замещение других металлов в связи с лигандами и как следствие этого изменение третичной структуры комплекса, приводящее к изменениям их биологических свойств: угнетению активности энзимов, нарушению транспортных свойств и т. д. Присоединение металлов к лигандам мембранных структур приводит к нарушению процессов активного или пассивного трансмембранного транспорта. Взаимодействие с лигандами нуклеиновых кислот потенциально может повлиять на процессы как транскрипции, так и трансляции и лежать в основе мутагенного и канцерогенного действия определенных металлов. Токсическое действие некоторых металлов может быть обусловлено их конкуренцией с эссенциальными элементами. Так, ксантиноксидаза угнетается вольфрамом — конкурентом молибдена. Свинец блокирует утилизацию железа при синтезе гема, угнетая активность феррохелатазы. Действие свинца на митохондрии может быть следствием переноса металла в субклеточные структуры с помощью специфической системы трансмембранного транспорта кальция. Между необходимыми металлами также возможна конкуренция. Так, медь и молибден — конкуренты. Поэтому при интоксикации медью молибден ослабляет симптоматику отравления.

9.9.1. Ртуть

Химический символ ртути Hg происходит от греческого слова Hydragyros — «водное серебро». Ртуть — единственный металл, находящийся в жидком состоянии при комнатной температуре.

Существует три группы веществ на основе ртути, отличающиеся токсическими свойствами: 1) элементарная металлическая ртуть; 2) неорганические соединения Hg; 3) органические соединения Hg (арильные производные и соединения с короткими алкильными радикалами). Все представители этих групп обладают различной биологической активностью. В неорганических соединениях ртуть находится в одно- и двухвалентном состоянии. Двухвалентная ртуть образует большое количество соединений, большинство из которых высокотоксичны.

Выброс ртути в окружающую среду в результате человеческой деятельности оценивается примерно в 2 тыс. м³/год и осуществляется главным образом в процессе добычи руд, плавления металла, сжигания ископаемого топлива. Ежегодно контакт с соединениями ртути имеют около 70 тыс. работников различных профессий.

Элементарная ртуть — летучая жидкость, поэтому основной путь отравления парами металлической ртути — ингаляционный. Концентрация паров ртути 5 мг/м³ вызывает острое отравление. Действуя через желудочно-кишечный тракт, элементарная ртуть вызывает минимальные эффекты, так как плохо всасывается в кишечнике. Описан случай приема через рот 200 г металлической ртути без развития серьезных последствий.

Поражения металлической ртутью развиваются главным образом при ингаляции ее паров, накапливающихся в плохо вентилируемых помещениях. Небольшая часть ингалируемого металла выдыхается, большая же часть легко всасывается в легких, преодолевая альвеоларно-капиллярный барьер в силу высокой растворимости в липидах. После растворения в плазме крови металлическая ртуть быстро проникает в эритроциты, окисляется там до двухвалентного состояния от формы. Ионизированная (окисленная) ртуть не в состоянии проникать через гистогематические и клеточные барьеры в достаточном количестве, так как находится в связанном с белками состоянии. Однако небольшое количество растворенного металла в течение нескольких минут циркулирует в крови в неионизированной форме, преодолевает гематоэнцефалический барьер и поступает в ткань мозга. В ткани мозга ртуть окисляется и активно взаимодействует с тканевыми лигандами. Таким образом, окисление ртути — ключе-

вой процесс, определяющий характер распределения металла в организме и особенности его действия. Активность каталазы в тканях во многом определяет чувствительность организма к парам металлической ртути.

Ионы ртути выводятся из организма главным образом с мочой, калом и в меньшей степени слюнными железами. Период полувыведения ртути из организма составляет 40–60 сут.

Токсикодинамика. Ртуть является протоплазматическим ядом. Установление того факта, что каталазная система ответственна за окисление в организме металлической ртути, имеет большое значение для понимания механизмов действия металла на субклеточном уровне. Ионы ртути образуются главным образом в тех органеллах, где велика активность каталазы. К числу таких относятся пероксисомы и лизосомы. Хорошо известно, что повреждение лизосом сопровождается выходом в клетку гидролитических энзимов. Это и может быть первичным механизмом цитотоксического действия металла.

Острая интоксикация металлической ртутью. При ингаляционном воздействии паров легкие становятся первичным органом-мишенью для ртути. Ингаляция Hg в высокой концентрации может привести к эрозивному бронхиту и бронхиолиту, бронхопневмониту. Попавшая в ЦНС ртуть вызывает поражения прежде всего сенсорных нейронов. Ртуть также накапливается в эритроцитах и почках, но редко вызывает их дисфункцию при остром воздействии.

Начальные проявления острого поражения парами ртути включают: стоматит, металлический вкус во рту, озноб. Спустя 2–7 дней развивается бронхит, при тяжелых отравлениях — токсическая энцефалопатия (апатия, спутанность сознания).

Острая интоксикация неорганическими соединениями ртути. Одновалентная ртуть образует ограниченное количество соединений, одно из наиболее известных — каломель (HgCl) отличается плохой растворимостью в воде. Токсические свойства вещества в основном связаны с его местным раздражающим действием.

Двухвалентная ртуть образует большое количество соединений, большинство из которых высокотоксичны. Самое известное — сулема (HgCl_2). Смертельная доза сулемы для человека составляет приблизительно 0,5 г.

Выделяют две основные группы эффектов при поступлении солей ртути *per os*. Первая связана с прижигающим действием веществ. Немедленно появляются участки некротического поражения слизистой рта, гортани, пищевода, желудка. Пострадавший

может погибнуть в течение нескольких часов от экзотоксического шока или сосудистого коллапса.

Вторая группа эффектов обусловлена повреждением органов, обеспечивающих экскрецию Hg. Клинические проявления интоксикации включают признаки гастроэнтерита: боли в животе, тошноту, рвоту, кровавый стул (гематокезия), гиповолемию. Экскреция ртути через почки сначала приводит к усилению мочеотделения, а затем к тубулярному некрозу. В течение первых 24 ч острая интоксикация заканчивается развитием почечной недостаточности. Больной умирает от анурии.

В настоящее время органические соединения ртути широко используются как консерванты и антисептики. С этими целями применяют метил-, этил- и фенилпроизводные ртути. Профессиональная деятельность дезинфекторов, производителей фунгицидов, лиц, обрабатывающих семена, фермеров, рабочих фармацевтических производств, обработчиков древесины связана с возможностью поражения органическими соединениями ртути. Случаи массовых пищевых интоксикаций органическими соединениями ртути отмечались в Японии (залив Минамата), Ираке, Пакистане, Гватемале, Мексике. Использование зерна, обработанного ртутными фунгицидами, в пищу, потребление рыбы, выловленной в водоемах, зараженных ртутью, — основные причины интоксикации. Самое массовое отравление имело место в Ираке в 1971–1972 гг. Причина — изготовление и использование в пищу хлеба из муки, приготовленной из зерна, обработанного фунгицидом, содержащим фенилртуть ацетат, метилртуть дицианамид, метилртуть ацетат, этилртуть. Было поражено более 6500 человек, из них 450 погибли.

Микроорганизмы воды и почвы способны образовывать метилртуть из неорганической ртути в результате неэнзиматического метилирования. Это может иметь серьезные экологические последствия. Так, в 1956 г. вода залива Минамата (Япония) была заражена выбросами фабрики, использовавшей неорганические соединения ртути в качестве катализаторов химического синтеза. Неорганическая ртуть подвергалась метилированию микрофлорой. Вещество поступало в ткани рыб и моллюсков. Период полувыведения соединения из организма животных составляет несколько сотен дней, что обеспечивает его накопление в тканях в концентрациях, в тысячи раз более высоких, чем в воде. Отравленные люди, питавшиеся в основном морепродуктами, потребляли до 4 мг Hg в день, что в 40 раз больше безопасной дозы.

Всасывание органических соединений ртути в силу их липофильности в ЖКТ более полное, чем неорганических. Так, в желудке абсорбируется более 90% поступившей метилртути.

Практически единственным органом-мишенью для метилртути является нервная система. Это связано с тем, что вещество легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Метилртуть вызывает очаговую дегенерацию нейронов гранулярного слоя мозжечка и коры головного мозга, особенно зрительных областей. Первичные сенсорные нейроны также вовлекаются в патологический процесс.

Клиника отравления метилртутью изучена в ходе эпидемии в Минамата. У отравленных отмечают: а) психические расстройства — затруднение концентрации внимания, эмоциональная лабильность с тенденцией к депрессии, когнитивное снижение; б) мозжечковые нарушения — атаксия, нарушение координации движений; в) расстройства чувствительности — онемение конечностей, симптом «носков и перчаток» — парестезии в области дистальных отделов конечностей; онемение слизистой рта; г) моторные нарушения — спастичность, тремор рук и ног, мышцы лица, дисфагия; д) нарушения зрения — выпадение полей зрения, слепота.

При действии на ЦНС в основном поражаются нейроны гранулярного слоя коры мозжечка, коры мозга области *fissura calcarina*, *gugus precentralis*, клеток чувствительных ганглиев задних корешков спинного мозга, спорадически выявляется дегенерация отдельных нервных волокон (например, седалищного). Нейротоксический эффект развивается как при острой, так и при хронической интоксикации. Важными характеристиками интоксикации являются постепенное развитие патологии и плохой прогноз в плане выздоровления.

Основные принципы специфической терапии. При установлении диагноза отравление ртутью («меркуриализм») пациенты подлежат обязательному динамическому наблюдению. В случае однократного обнаружения повышения концентрации ртути в биосредах длительность наблюдения должна составлять три месяца при обязательном контроле содержания ртути в моче один раз в месяц. Тактика ведения пациентов включает проведение «хелатной» терапии: 5% раствор унитиола, 10% раствор тиосульфата натрия, Д-пеницилламин (купренил) и др.

Демеркуризация — мероприятия по удалению металлической ртути — проводится поэтапно и включает в себя механическую и химическую демеркуризацию.

Механическая демеркуризация подразумевает использование средств сбора пролитой ртути, таких как вакуум-отсосы, липкие предметы и пасты. Большое количество пролитой ртути собирается промышленными пылесосами или другими вакуумными системами. Небольшие количества ртути собираются резиновой грушей, оборудованной ловушкой. Емкости ловушек заполняются подкисленной соляной кислотой водой. Механическая демеркуризация вследствие неровностей, щелей, трещин конструктивных материалов и проникновения в них паров ртути не может быть полной и должна дополняться химической демеркуризацией.

Химическая демеркуризация подразумевает использование химических веществ — демеркуризаторов, окисляющих металлическую ртуть, превращающих ее в малолетучие соединения, образующих на поверхности капель ртути достаточно прочные пленки, препятствующие испарению не вступившей в реакцию ртути. С этой целью применяют такие сильные окислители, как перманганат калия, перекись водорода, гипохлорит кальция, хлорамины. Такой демеркуризатор, как солянокислый раствор перманганата калия, например, переводит ртуть за счет образующегося в растворе хлора в практически нерастворимый хлорид ртути — каломель (Hg_2Cl_2). Перманганат калия, аммиачный раствор соли серебра или нитрит натрия окисляют ртуть до закиси (HgO). Один из наиболее эффективных демеркуризаторов — 20% водный раствор хлорного железа превращает металлическую ртуть в мелкий серый порошок (черную ртуть), состоящий из мельчайших капель ртути, покрытых непрочной пленкой закиси (Hg_2O) ртути, которая со временем переходит в белый хлорид двухвалентной ртути (сулему) и затем в оранжевую окись двухвалентной ртути (HgO). Эффективна химическая демеркуризация, проводимая 10% спиртовым раствором йода.

Демеркурирующие растворы допускается наносить с помощью распылителей. Повторная демеркуризация проводится не раньше чем через 24 ч. Время взаимодействия ртути с демеркуризаторами должно составлять 1,5–2 сут, но при невозможности длительного контакта может быть сокращено до 2–6 ч. Содержащие обесвреженную ртуть растворы демеркуризаторов удаляют водой с поверхностью-активными средствами.

По окончании демеркуризации помещение тщательно вентилируется в течение 4–5 сут и производится контрольное определение содержания ртути в воздухе. В каждой зоне демеркуризации проводят контрольные смывы на ртуть (контрольные смывы производят

по накладываемой на поверхность конструкции рамке-шаблону площадью 100×100 мм). В случае превышения ПДК ртути ($0,003 \text{ мг/м}^3$ воздуха и 2 мг/см^2 поверхности) производится повторная химическая демеркуризация.

9.9.2. Свинец

Свинец (Pb) — металл, широко распространенный в земной коре. Температура плавления металлического свинца равна 327°C . Именно из-за низкой температуры плавления свинец стал первым металлом, доступным человеку. Широко используются его сплавы с оловом, сурьмой, мышьяком. Свинец образует большое количество неорганических соединений, многие из которых ярко окрашены. В широкой практике используются лишь два свинецорганических соединения тетраэтил- и тетраметилсвинец.

В плане острого отравления свинец и его неорганические соединения являются сравнительно неядовитыми веществами. Так, летальная доза для уксуснокислого свинца превышает 50 г, для оксида свинца (Pb_3O_4 — сурика) — свыше 25 г, свинцовых белил (PbO) — свыше 20 г. Для детей токсические дозы веществ значительно меньше. Тяжелые и даже смертельные отравления могут развиваться при приеме внутрь очень больших доз водорастворимых соединений. Такие поражения характеризуются местным прижигающим действием ядов, а не проявлениями резорбтивных эффектов металла: стоматитом, энтеритом («свинцовая колика»).

Тetraэтилсвинец (ТЭС) — наиболее опасное свинецорганическое соединение. ТЭС — бесцветная летучая жидкость, которая раньше применялась главным образом в качестве антидетонационной добавки к бензину. Бензин, к которому добавлен ТЭС, называется этилированным. В настоящее время в большинстве развитых стран использование ТЭС в качестве присадки к моторным топливам законодательно запрещено.

ТЭС обладает высокой токсичностью и, действуя ингаляционно, через неповрежденную кожу и желудочно-кишечный тракт, может вызвать тяжелую, порой смертельную, острую интоксикацию. Смертельная доза ТЭС при нанесении на кожу собак составляет около $0,3 \text{ мл/кг}$. В силу высокой токсичности и особенностей физико-химических свойств ТЭС рассматривался как возможное боевое отравляющее вещество.

Токсикокинетика. ТЭС вследствие летучести и хорошей растворимости в жирах поступает в организм через дыхательные пути и

неповрежденную кожу. Возможны отравления через желудочно-кишечный тракт. Всосавшееся вещество в неизмененном виде обнаруживается в крови и тканях в течение первых 3—4 сут.

Под влиянием микросомальных ферментов печени, других тканей ТЭС разрушается с образованием триэтилсвинца — метаболита, во многом обуславливающего токсическое действие ТЭС. Триэтилсвинец до 20 сут циркулирует в крови, накапливаясь главным образом в тканях, богатых липидами: прежде всего в головном мозге и в печени.

Токсикодинамика. В основе нарушений, развивающихся при отравлении свинцом и его соединениями, лежит их цитотоксическое действие. Первичные механизмы поражения клетки — ковалентное связывание свинца с биомолекулами, в состав которых входят карбокси-, amino-, имидазол-, фосфатные, SH-группы. В итоге нарушаются структурно-функциональные свойства большого числа макромолекул (белков и нуклеиновых кислот), угнетается активность аденилатциклазы (нарушение механизмов клеточной регуляции), Na-K-АТФ-азы (нарушение мембранных процессов), митохондриальных энзимов (угнетение окисления жирных кислот), нарушается синтез белка, а также клеточное деление.

Клиническая картина поражений. ТЭС не обладает раздражающим или прижигающим действием. Контакт с покровными тканями проходит бессимптомно. Наличие скрытого периода при остром воздействии — характерная особенность интоксикации. Продолжительность периода от нескольких часов до 10 сут и более. Наиболее ранние проявления отравления: гипотония, гипотермия (35—36 °С), резкая брадикардия. Позже присоединяются тошнота, рвота, общая слабость, быстрая утомляемость. Основу картины интоксикации при легких отравлениях составляет астено-вегетативный синдром. При тяжелом отравлении развиваются психические нарушения, проявляющиеся в форме иллюзий, галлюцинаций, бреда. На высоте интоксикации возможна смерть. В благоприятных случаях через 2—3 мес после воздействия наступает выздоровление.

При контакте покровных тканей с ТЭС необходимо принять меры по скорейшему удалению вещества (обмывание кожных покровов водой с мылом, промывание желудка, удаление загрязненной одежды).

Специфических средств терапии отравления ТЭС не существует. Использование комплексообразователей оказывается малоэф-

фективным. Симптоматическая терапия включает широкое применение витаминных препаратов и седативных средств (производные безодиазепина, барбитураты и т. д.).

9.9.3. Кадмий

Кадмий (Cd) представляет собой серебристый кристаллический металл. Чаще кадмий образует двухвалентные соединения, включая оксиды, гидроксиды, сульфиды, селениды, теллуриды, галлиды. Токсикологическое значение имеют неорганические соединения металла, поскольку органические соединения — нестойкие вещества, разлагающиеся на свету или при нагревании.

Металл широко распространен в окружающей среде, и загрязнение им почвы, воды и воздуха в результате производственной деятельности неуклонно возрастает. Большая часть кадмия используется для анодирования железа и стали. Так как кадмий плохо поддается коррозии, он превосходит по антикоррозийным свойствам даже цинк. Большая часть анодированного Cd железа потребляется в самолетостроении, кораблестроении и электронной промышленности. Другой областью потребления кадмия является изготовление пластмасс. Кадмиевые соли длинноцепочечных жирных кислот в смеси с солями бария используются в качестве стабилизаторов пластиков. В резиновой промышленности в качестве добавки используется фосфониумхлорид кадмия. В качестве красителей используются пигменты на основе сульфида кадмия (CdS), селенида кадмия (CdSe), оксида кадмия (CdO).

Кадмий имеет очень большое значение в атомной энергетике. Этот металл поглощает нейтроны и потому используется для изготовления стержней и экранов, позволяющих контролировать цепные реакции в ядерных реакторах.

Токсикокинетика. В сильно загрязненной местности пища и вода — основной источник поражения населения кадмием. Острая интоксикация может развиваться при ингаляционном поступлении кадмия в организм, однако для этого нужны достаточно высокие дозы и концентрации. Поступление кадмия *per os* — основной путь воздействия, не связанный с производством. Содержание Cd в различных пищевых продуктах колеблется от 0,001 до 1,3 мкг/г. В сильно загрязненных регионах потребление может составить до 400 мкг/сут. Растительные продукты в целом содержат больше Cd, чем мясные.

В классическом смысле Cd не подвергается биотрансформации. Однако механизмы, обеспечивающие снижение токсического

действия Cd, в организме имеются. Ключевую роль здесь играют низкомолекулярные, содержащие SH-группы металлсвязывающие белки — металлотионеины, усиленно синтезируемые в ответ на поступление Cd (и некоторых других металлов) в организм. Обезвреживание Cd осуществляется не столько за счет его выделения или метаболизма, сколько за счет связывания и депонирования в органах.

Металл обладает очень высокой кумулятивной способностью. Период полувыведения из организма человека составляет 20–30 лет. Пары кадмия, образуемые при плавлении, являются чрезвычайно опасными и представляют собой основную причину острых смертельных интоксикаций металлами. Установленные и подозреваемые эффекты кадмия (от гипертонии до канцерогенеза) наряду с его широким и все возрастающим использованием и накоплением в окружающей среде заставляют предположить, что этот металл представляет наивысшую угрозу человечеству как экополлютант.

Токсикодинамика. Кадмий относится к числу высокотоксичных металлов. Он действует на самые разные органы и системы. Механизм токсического действия металла окончательно не установлен. По-видимому, он заключается во взаимодействии металла с карбоксильными, аминными, SH-группами белковых молекул, нарушении функций структурных белков и ферментов. Показано также, что Cd во многом следует метаболическим путям Zn^{+2} и Ca^{+2} . Полагают, что на молекулярном уровне механизм токсического действия Cd также может быть обусловлен его способностью замещать Zn и другие двухвалентные ионы в биологических системах. Дефицит цинка модифицирует характер распределения Cd и существенно потенцирует его токсичность.

Клиническая картина поражений острой интоксикации. Для острой интоксикации типично токсическое поражение прежде всего тех органов, на которые металл непосредственно действует при поступлении: легкие (ингаляционный путь), желудочно-кишечный тракт (поступление per os). Резорбтивное поражение складывается из проявлений токсического поражения печени и почек, которое формируется при любом пути поступления металла в организм.

Типичными симптомами острого перорального отравления соединениями кадмия являются признаки гастроэнтероколита: тошнота, рвота, боли в животе, понос, усиленная саливация, тенезмы. Соли кадмия — сильные рвотные средства. Наступающая вслед за приемом больших доз металла рвота облегчает впоследствии

течение интоксикации. Поэтому чаще восстановление после однократного приема кадмия регос происходит быстро и без видимых последствий. В тяжелых случаях к описанным выше симптомам гастроэнтероколита присоединяются острый некроз печени и кортикального отдела почек.

Ингаляционное воздействие паров кадмия и его оксида (CdO) в высоких концентрациях проявляется раздражением носоглотки, болями в груди, кашлем, одышкой, ознобом. Затянувшаяся гипертермия является признаком неблагоприятного прогноза. Перечисленные выше симптомы — классические признаки «лихорадки литейщиков». При тяжелых поражениях возможно развитие токсической пневмонии.

Основные направления специфической терапии. До настоящего времени нет убедительных данных, свидетельствующих в пользу целесообразности назначения комплексообразователей при отравлениях кадмием. Тем не менее полагают, что немедленное введение ЭДТА может оказаться достаточно полезным, поскольку в эксперименте на грызунах это приводило к значительному усилению выделения кадмия с мочой.

По некоторым данным, целесообразно введение витамина Д (в больших дозах в течение нескольких месяцев). Особенно это показано при вовлечении в патологический процесс костной ткани.

ГЛАВА 10

МЕДИЦИНСКАЯ ПРОТИВОХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА

При угрозе возникновения чрезвычайных ситуаций (ЧС), при возникновении аварий и катастроф, при ведении боевых действий, тем более с применением противником оружия массового поражения (ОМП), выполняются мероприятия по защите населения и территорий от поражающих факторов. *Защита населения и территорий* представляет собой *единую* систему оперативно-тактических (организационных), инженерно-технических и *медицинских* мероприятий, направленных на предотвращение или максимальное ослабление действия поражающих факторов, возникающих при ЧС или (и) при ведении боевых действий.

10.1. Медицинская защита: определение, классификация мероприятий

Медицинские мероприятия, входящие в единую систему мероприятий по защите населения от поражающих факторов ЧС, включают в себя специальные виды профилактических санитарно-гигиенических мероприятий и лечебно-эвакуационное обеспечение пострадавшего населения (пораженных). Комплекс данных мероприятий обозначается как *медицинская защита* (реже — как медико-биологическая защита). Выполнение мероприятий медицинской защиты зависит от общеполитической обстановки в стране (регионе). В условиях мирного времени (до введения военного положения) мероприятия медицинской защиты входят в структуру мероприятий по защите населения и территории от ЧС и ликвидации последствий ЧС. В этом случае их реализует служба медицины катастроф соответствующего уровня (всероссийская, региональная). При введении военного положения в стране (объявлении

мобилизации) мероприятия по защите выполняются силами и средствами формирований ГО.

Медицинская защита — это единый комплекс *специальных* санитарно-гигиенических профилактических и лечебно-эвакуационных мероприятий, осуществляемых с целью предупреждения или ослабления действия поражающих факторов химической, радиационной и биологической природы, возникающих при чрезвычайных ситуациях или при ведении боевых действий.

Основу мероприятий медицинской защиты составляет использование средств медицинской защиты — специальных фармакологических средств, используемых (1) для *ослабления (профилактики)* поражающего действия факторов химической, радиационной и биологической природы при ЧС и (2) для *оказания медицинской помощи*, как правило, на передовых этапах лечебно-эвакуационного обеспечения.

Единый комплекс медицинской защиты может быть условно разделен на *виды* защитных мероприятий в зависимости от того фактора, действие которого следует предотвратить:

1) *противохимическая защита* — комплекс мероприятий для защиты населения от возможного поражения опасными токсичными химическими веществами;

2) *противорадиационная защита* — комплекс мероприятий, направленных на ослабление поражающего действия ионизирующих излучений;

3) *биологическая (противобактериальная) защита* — комплекс мероприятий, направленных на защиту от поражающих факторов биологического оружия.

Несмотря на этиологические различия поражающих факторов, мероприятия по защите населения и территорий при ЧС строятся на единых принципах для всех факторов. Можно выделить следующие *направления* мероприятий медицинской защиты (классификация по направлениям):

1. *Специальные организационные мероприятия* — режимно-ограничительные мероприятия, направленные на минимизацию вероятности контакта с поражающими факторами; данные мероприятия строятся на общих принципах защиты от поражающих факторов: защита «временем», защита «расстоянием», защита «экраном».

2. *Специальные санитарно-гигиенические мероприятия*, направленные на предотвращение поступления в организм химических, радиоактивных веществ или бактериальных рецептур, а при

поступлении (заражении) — на скорейшее их удаление. Специальные санитарно-гигиенические мероприятия предусматривают: 1) участие медицинских учреждений в проведении химической, радиационной и биологической разведки в районе ЧС — обнаружение и идентификация поражающих факторов; 2) экспертизу воды и продовольствия на зараженность токсичными и радиоактивными веществами, бактериальными культурами, а также 3) проведение санитарной обработки пораженных на ранних этапах оказания медицинской помощи.

3. Использование специальных фармакологических средств с целью резкого повышения устойчивости (толерантности) организма к действию поражающих факторов — собственно медицинская защита: использование профилактических антидотов, радиопротекторов и средств, повышающих радиорезистентность, проведение экстренной иммунопрофилактики.

4. Специальные лечебные (лечебно-эвакуационные) мероприятия — оказание медицинской помощи пораженным в максимально ранние сроки: использование специальных средств первой помощи (само- и взаимопомощи) и средств специфического лечения.

Исходя из представленного перечня направлений может сложиться мнение, что мероприятия МЗ выполняются только при непосредственной угрозе или при возникновении поражений населения при ЧС, боевых действиях. Это не так. В зависимости от *периода выполнения* мероприятия медицинской защиты подразделяются на следующие группы:

1) Мероприятия, выполняемые в подготовительный период (этап планирования). В условиях повседневной деятельности необходимо решить следующие задачи: анализ объективной ситуации и определение наиболее вероятных сценариев ЧС, которые могут вызвать поражения населения; создание адекватных данным сценариям необходимых запасов материальных средств, в том числе средств медицинской защиты; обучение персонала объекта (учреждения) правилам выполнения защитных мероприятий, в том числе использования медицинских средств защиты.

2) Мероприятия, выполняемые в угрожаемый период. Основная задача, решаемая в данный период, — заблаговременное развертывание сил (привлекаемый персонал) и средств медицинской защиты для максимально возможно быстрого их использования в случае возникновения ЧС.

3) Мероприятия по ликвидации медицинских последствий ЧС направлены на предотвращение или ослабление поражающего

действия факторов ЧС на население, персонал объекта экономики (учреждения), а в случае возникновения поражений — оказание адекватной помощи в максимально ранние сроки.

Кроме медицинских средств, как хорошо известно, для защиты используются технические средства: средства индивидуальной защиты (СИЗ) органов дыхания и кожных покровов. Исходя из практических потребностей вопросы использования СИЗ, как правило, традиционно рассматриваются совместно с вопросами использования медицинских средств защиты. Тем не менее следует понимать, что по формальным признакам СИЗ не являются медицинскими средствами защиты.

10.2. Средства и методы химической разведки и контроля

10.2.1. Задачи химической разведки

Химическая разведка — комплекс мероприятий, направленный на своевременное обнаружение и идентификацию в окружающей среде токсичных химических веществ, способных вызвать массовое поражение населения при ЧС или при ведении боевых действий.

Методологической основой химической разведки является *индикация* токсичных веществ. Под этим термином понимается качественное и количественное обнаружение токсичных веществ в различных средах.

Химическая разведка входит в состав специальных санитарно-гигиенических мероприятий противохимической защиты. Химическая разведка проводится с целью: 1) своевременного оповещения населения (персонала предприятия) о химическом заражении и введении режимно-ограничительных мероприятий; 2) организации безопасного питания и водоснабжения; 3) защиты раненых и больных, находящихся в лечебном учреждении (на этапах медицинской эвакуации).

Химическая разведка включает в себя следующие группы мероприятий:

1) химическое наблюдение — для непрерывного контроля состояния окружающей среды и своевременного обнаружения факта химического загрязнения проводится силами нештатных постов химического наблюдения, создаваемых на объектах экономики (например, в лечебных учреждениях);

2) контроль химической обстановки — проводится для идентификации уровня воздействия токсичных веществ на население (персонал предприятия), уровня и масштабов загрязнения для

определения потребности и объема мероприятий по противохимической защите (дегазация, использование СИЗ и пр.);

3) экспертиза воды и продовольствия — проводится с целью определения степени пригодности продовольственных продуктов и воды, подвергшихся химическому загрязнению или вызывающих сомнения при наличии информации о применении диверсионных агентов.

Наблюдательные посты играют большую роль в предотвращении внезапности химического поражения. Так, при организации химического наблюдения в зоне военных конфликтов следует практически любой авиационный или артиллерийский налет противника оценивать как потенциальное химическое нападение.

Предположение о химическом нападении подкрепляется результатами наблюдения и выявления признаков, характерных для применения химического оружия. К таким признакам по крайней мере можно отнести: образование облака и глухого звука в местах разрыва боеприпасов, падеж скота и домашних животных, изменение цвета растений, появление в воздухе посторонних запахов. Так, для некоторых ОВ наличие запаха является характерным признаком. Считается, что VX имеет запах тухлых яиц, зоман обладает слабым камфорным запахом. У сернистого (технического) иприта — запах горчицы, люизит пахнет геранью, фосген и дифосген имеют запах прелого сена (гниющих яблок), синильная кислота пахнет горьким миндалем, хлорацетофенон имеет запах черемухи и пр. Безусловно, результаты субъективного наблюдения (органолептическим методом) дают лишь ориентировочную информацию.

10.2.2. Методы индикации

Основу химической разведки составляют лабораторные методы обнаружения и идентификации химической опасности. К таким методам химической разведки относятся:

1. Физические методы, основанные на изменении физических свойств среды при появлении химических примесей (оптической плотности, коэффициента оптического преломления, электропроводности и пр.).

2. Физико-химические методы: 1) группы методов, основанные на изменении физических свойств растворов при протекании химических реакций (например, изменение спектра поглощения или пропускания в результате химической реакции, что может быть определено *спектрофотометрическим методом*); 2) *хроматография* — аналитический метод выделения в смеси составных компонентов

(веществ, в данном случае — токсичных), основанный на различиях в скорости перемещения различных веществ в системе несмешивающихся и движущихся относительно друг друга фаз.

3. Химические методы, основанные на специфических химических свойствах токсичных веществ; используются, как правило: 1) колориметрические реакции, основанные на изменении цвета индикатора в результате реактивного изменения кислотности при протекании реакции, или 2) осадочные реакции.

4. Биохимические методы, основанные на способности токсичных веществ менять скорость протекания ферментативных реакций (например, определение ФОС по ингибированию холинэстеразы).

5. Биологические методы основаны на оценке состояния лабораторных животных после введения им обогащенных (концентрированных) проб воды, подозрительных на содержание токсичных веществ. Биологические методы основаны на физиологических, биохимических или патоморфологических методах оценки расстройств, возникающих у животных после введения им зараженных проб. Биологические методы индикации проводятся, как правило, для окончательного анализа, особенно при неуспешных попытках определить токсичные вещества в подозрительных на заражение пробах другими методами. Следует понимать, что биологические методы, разумеется, могут использоваться только в специализированных токсикологических лабораториях, где есть и лабораторные животные, и соответствующее оснащение для обогащения проб.

10.2.3. Средства проведения химической разведки

Средства (приборы) для проведения химической разведки условно могут быть разделены на: (1) средства непрерывного контроля; (2) средства для периодического контроля состояния окружающей среды и (3) приборы (комплекты, укладки), позволяющие проводить идентификацию и количественную оценку токсичных веществ. К средствам непрерывного контроля относят индикаторные пленки, автоматические газосигнализаторы и автоматические газоопределители. Для периодического контроля состояния окружающей среды используются приборы, содержащие комплекты для проведения экспресс-анализов. Для идентификации и количественного анализа используются приборы, находящиеся на снабжении в органах, осуществляющих надзор за санитарно-эпидемическим благополучием.

В линейных (неспециализированных) учреждениях здравоохранения при создании запасов средств медицинской защиты в соответствии с рекомендациями МЧС могут закладываться следующие приборы: ВПХР — войсковой прибор химической разведки, ПХР-МВ — прибор химической разведки медицинских и ветеринарных служб, МПХР — медицинский прибор химической разведки. Данные приборы являются табельными (состоящими на снабжении) в Вооруженных силах РФ и имеют некоторые особенности целевого предназначения. Однако следует признать, что для решения задач по химическому наблюдению, стоящих перед линейными учреждениями народного здравоохранения, может быть использован любой из перечисленных приборов.

Состав приборов химической разведки может быть условно разделен на следующие подкомплекты:

1) Комплект индикаторных трубок — основа приборов периодического контроля. Индикаторная трубка содержит внутри ампулу с химическим реактивом и пористый материал — силикагель. При разрушении ампулы внутри трубки силикагель адсорбирует специальный реактив, в ряде трубок силикагель пропитывается реактивом заранее в заводских условиях. Принцип работы индикаторных трубок основан на воздушной экстракции: трубка помещается в мундштук специального насоса и через нее (силикагель с реактивом) прокачивается воздух. В случае заражения воздуха токсическое вещество вступает во взаимодействие с реактивом. Под влиянием токсичного вещества (или ОВ) реактив, содержащий индикатор, приобретает иную окраску, интенсивность которой зависит от концентрации токсичного вещества (ОВ) в воздухе, — полуколичественный метод определения. Недостатком данных приборов является необходимость иметь индикаторные трубки для каждой химической группы токсичных веществ. Индикаторные трубки позволяют проводить определение загрязнения воздуха, воды, сыпучих продуктов, почвы и поверхностей, в том числе обмундирования.

2) Насос со сменными насадками для определения загрязнения различных сред: воздуха, сыпучих продуктов, поверхностей. Набор дрельных пробирок для определения зараженности воды.

3) Комплект для забора проб: банки, пробирки, шупы, маркировочные этикетки, полиэтиленовые пакеты и пр. Наиболее полно приведенная комплектация представлена в МПХР.

В учреждениях, осуществляющих санитарно-эпидемический надзор (гигиенический мониторинг), для проведения химической

разведки могут использоваться укладки МПХЛ (медицинская полевая химическая лаборатория). Данный комплект позволяет проводить обнаружение и *точное количественное* определение уровня заражения проб токсическими веществами. Для работы на данном приборе необходим специально обученный персонал.

10.2.4. Экспертиза воды и продовольствия на зараженность токсичными веществами

Заражение воды и продовольствия токсичными веществами возможно при авариях и катастрофах вблизи источников водоснабжения, при совершении диверсионных или террористических актов, при применении химического оружия противником. Наиболее опасно заражение открытых водоемов и незатаренного продовольствия. В воде и жидких пищевых продуктах токсичные вещества, способные к растворению, заражают их на всю глубину. В твердых и сыпучих пищевых продуктах заражение происходит на глубину 1–5 см.

Экспертиза воды и продовольствия включает в себя три последовательных этапа: 1) отбор проб; 2) химико-токсикологические исследования; 3) выработка экспертного заключения.

При *отборе проб* воды и продовольствия в районе заражения определяющими или токсичными веществами необходимо строго учитывать данные химической разведки: где, когда и какое наиболее вероятно химическое вещество вызвало заражение.

При взятии проб из источников воды и на продовольственных складах тщательно обследуется прилегающая местность. При обнаружении любых подозрительных участков грунта, растительности, тары с признаками заражения капельно-жидкими или порошкообразными веществами необходимо взять их пробы.

Отбор проб воды и продовольствия осуществляется в соответствии с общими гигиеническими требованиями к забору проб.

Химико-токсикологические исследования проб воды и продовольствия проводятся в два этапа: предварительный контроль и лабораторный анализ с токсикологическим исследованием на животных (постановка биопроб).

Предварительный контроль осуществляется в возможно ранние сроки после заражения (источника водоснабжения или продовольственных запасов) полуколичественными методами с помощью приборов периодического контроля. При подозрении на заражен-

ность признавать продукты питания и воды пригодными к употреблению по данным предварительного контроля запрещается. Предварительный контроль выполняется, поскольку заражение возможно нестойкими веществами, которые могут уже не определиться в химико-токсикологической лаборатории. Если в результате употребления продуктов или воды произошло групповое отравление людей, то проводится клинико-токсикологический анализ случаев отравления. Результаты предварительного контроля и клинико-токсикологического анализа случаев отравлений указываются в направлении, сопровождающем пробы в химико-токсикологическую лабораторию.

Лабораторный анализ является основным этапом химико-токсикологической экспертизы. В специализированной лаборатории врач-токсиколог проводит точное *количественное* определение содержания токсичного вещества (токсичных веществ) в пробах воды и продовольствия. Одновременно в опытах на лабораторных животных (белых мышах, крысах) испытывается токсичность воды или водных вытяжек из пищевых продуктов.

На основании выполненных химико-токсикологических исследований формируется *экспертное заключение* о пригодности воды и (или) продуктов питания к употреблению. Данный документ имеет юридическую силу, что, в свою очередь, накладывает ответственность за его содержание на то должностное лицо, которое составило заключение. В связи с этим должны соблюдаться следующие условия: во-первых, орган, выдающий такое заключение, должен обладать соответствующим сертифицированным оборудованием, позволяющим выполнять исследования на должном уровне; во-вторых, лицо, дающее заключение, должно обладать соответствующим уровнем квалификации — быть экспертом.

Акт экспертизы может содержать следующие заключения:

- продовольствие и вода пригодны к употреблению без ограничений;
- вода и продовольствие пригодны к употреблению с ограничением сроков (например, в течение не более десяти суток);
- продовольствие, вода условно пригодны к употреблению — требуется кулинарная (термическая) обработка для дегазации до безопасных уровней;
- продовольствие абсолютно непригодно к употреблению и подлежит уничтожению.

Акт экспертизы, подписанный врачом-специалистом (токсикологом), является юридическим основанием для принятия решения

о выдаче пищевых продуктов или воды для питания населения или персонала аварийного предприятия. В соответствии с полученными рекомендациями орган управления мероприятиями по ликвидации ЧС объявляет решение о дальнейшем использовании воды и продовольствия.

10.3. Специальная обработка (дегазация)

10.3.1. Методы дегазации

При выходе из очага поражения *стойким* токсичным веществом, при выходе из очага заражения бактериальными средствами проводятся мероприятия специальной обработки.

Специальная обработка — система мероприятий, направленных на своевременное удаление стойких токсичных веществ с целью предотвращения поражений (дегазация).

Суть мероприятий по специальной обработке наиболее емко выражает термин «деконтаминация» — устранение контакта, т. е. обработка территории, строений, объектов, поверхностей технических средств и пр. для полного исключения контакта человека с токсичными веществами. Специальная обработка завершает мероприятия по ликвидации последствий ЧС, при которых возникает очаг химического заражения.

Специальные мероприятия, направленные на удаление и обезвреживание токсичных веществ при выходе из очага химических поражений (дегазация), необходимы при заражении достаточно *стойкими токсичными веществами*, т. е. теми веществами, которые длительно сохраняют поражающие концентрации (плотности заражения). Нестойкие вещества, если и сорбируются одеждой, то при выходе из очага подвергаются естественной дегазации.

Основой дегазации являются физические (физико-химические) и химические свойства токсичных веществ. Для большинства веществ свойственны растворимость в воде или в органических растворителях, гидролиз водных растворов, окисляемость. Перечисленные свойства выступают *научно-теоретическими основами дегазации*. Теоретически различают следующие **методы дегазации**: физические, физико-химические, химические. Однако на практике используют комбинированные методы, сочетающие наиболее эффективные подходы каждого отдельного метода.

Физические методы дегазации: механическое удаление, адсорбция активными сорбентами, растворение в воде или в органических растворителях, воздействие высоких температур.

Химические методы дегазации: гидролиз в щелочной среде, окисление, реакция комплексообразования.

При химических методах в отличие от физических происходит образование нетоксичных (или малотоксичных) соединений.

Для реакции окисления могут использоваться любые достаточно мощные, но относительно безопасные окислители. Наиболее часто используются хлорсодержащие вещества (препараты активного хлора). Могут также использоваться растворы йода, перманганата калия, перекись водорода.

Для проведения щелочного гидролиза применяются щелочи, щелочные соли слабых кислот, щелочные феноляты, алкоголяты, сульфиды.

Примером дегазации с образованием менее токсичных комплексных соединений служит практика обезвреживания синильной кислоты и ее солей щелочными растворами железного купороса. Для обезвреживания солей тяжелых металлов применяют комплексообразователи типа ЭДТА (этилендиаминтетраацетат), например кальциевая ее соль (тетрамин-кальций). Для обезвреживания мышьяксодержащих ядов на различных поверхностях применяется унитиол как комплексообразователь.

10.3.2. Объем специальной обработки

В самом широком смысле в специальную обработку входит обработка кожных покровов человека и одежды в случае опасного заражения. Однако эти мероприятия выделяются в отдельную группу — мероприятия *санитарной обработки*. Понятия «специальная обработка» и «санитарная обработка» соотносятся как парные философские категории «общее» и «частное».

В зависимости от объема выполняемых мероприятий различают частичную и полную специальную обработку.

Полная специальная обработка — проведение дегазации в полном объеме, т. е. в таком объеме, который практически полностью исключал бы возможность контакта открыто расположенного (вне укрытий) населения (персонала) без средств защиты со стойкими токсичными веществами.

При выполнении полной специальной обработки обрабатываются здания (жилые и производственные строения), дороги с твердым

покрытием, техника и прочие поверхности. Поверхностные слои почвы с опасными уровнями загрязнения снимаются и вывозятся на специальные площадки хранения («могильники»). Туда же помещаются и те объекты, опасный уровень заражения которых не удастся снизить при специальной обработке (например, автотракторная техника, элементы конструкций и пр.).

В рамках полной специальной обработки выполняется полная санитарная обработка.

Полная санитарная обработка (ПСО) включает в себя гигиеническую помывку всего тела водой с использованием поверхностно-активных веществ, обязательную смену нательного белья и верхней одежды.

Для проведения полной санитарной обработки населения на границе с очагом инженерными подразделениями (войск ГО, МЧС) разворачиваются пункты санитарной обработки (ПуСО).

Полная санитарная обработка раненых и пораженных проводится в лечебном учреждении, оказывающем квалифицированную (терапевтическую) помощь (на этапе оказания квалифицированной помощи). С этой целью в лечебном учреждении на базе санитарного пропускника разворачивается отделение санитарной обработки. Выполнение полной санитарной обработки является первым элементом оказания квалифицированной (терапевтической) помощи. Без выполнения обработки продолжается дальнейшее поступление стойких токсичных веществ в организм, а лечебные мероприятия становятся не полностью эффективными. Поэтому следует стремиться в максимально ранние сроки провести полную санитарную обработку пострадавших.

Исходя из тактической обстановки не всегда бывает возможным сразу на границе очага развернуть технические средства для полной помывки и переодевания населения, раненых и пораженных. Для уменьшения вероятности поступления высокотоксичных веществ в таких условиях выполняют частичную специальную (санитарную) обработку.

Частичная специальная (санитарная) обработка (ЧСО) заключается в проведении дегазации *открытых* участков кожных покровов, прилегающих участков одежды. Дегазация *открытых участков кожи* должна проводиться немедленно, в первые две — пять минут после выседания аэрозоля токсичных веществ, *способных поступать через кожу*.

В зависимости от места проведения различают частичную специальную обработку в очаге, частичную специальную обработку на границе очага.

В очаге частичная обработка проводится перед включением в средства защиты. В том числе при надевании средств защиты (противогазов, защитных костюмов) на пораженных.

При вынужденном длительном пребывании в очаге при проведении аварийно-спасательных работ обрабатываются средства защиты, поверхность инструмента и техники, с которыми персонал аварийной партии соприкасается в ходе работы.

На границе очага (при выходе из очага) частичная специальная обработка выполняется при отсутствии технической возможности провести полную обработку.

При удаленности лечебных учреждений, в которых возможно провести полную санитарную обработку раненым и пораженным, для снижения вероятности дальнейшего поступления токсичных веществ тяжелопораженным (тяжелораненым) может выполняться *частичная санитарная обработка со сменой одежды*. После выполнения этого мероприятия с пораженного может быть снят противогаз, если дальнейшее пребывание в противогазе может ухудшить состояние пораженного.

Смена обмундирования при выполнении частичной санитарной обработки преследует еще одну цель: защиту медицинского персонала от поражения при оказании помощи. Некоторые токсичные вещества способны сорбироваться одеждой и легко с нее десорбироваться. При эвакуации в закрытом транспорте, в помещениях, где оказывается помощь, в результате десорбции могут создаваться вторичные очаги. В результате могут возникать тяжелые поражения медицинского персонала. Для профилактики десорбции могут использоваться порошковые рецептуры сорбирующих материалов (селикагеля, активированного угля). Ими обрабатывается одежда пораженных, если необходимо предотвратить десорбцию, но сменить одежду не представляется возможным.

Поскольку эффективность специальной обработки зависит от скорости ее проведения, еще в 1930-х гг. XX в. был разработан *индивидуальный противохимический пакет (ИПП)* — средство для проведения частичной санитарной обработки кожных покровов, обмундирования, оружия. В составе противохимических пакетов применяются полидегазирующие рецептуры, способные обезвреживать основные БОВ и токсичные химические вещества.

Дегазирующие рецептуры составляют из окислителя, раствора щелочи и органических растворителей.

Модернизация средств дегазации шла по пути создания рецептур, способных при заблаговременном нанесении на кожные покровы обеспечивать защиту кожи и препятствовать резорбции токсичных веществ, БОВ. Еще в середине 1920-х гг. XX в. основоположник санитарно-химической защиты Г.В. Хлопин сформулировал принципы *профилактического применения* защитных рецептур: мазей и других импрегнирующих средств для предупреждения актуальных в то время ипритных поражений кожи. В 1980-х гг. была разработана профилактическая защитная рецептура ИПП-10. Профилактическая обработка защитной рецептурой в десятки раз повышает устойчивость кожи к резорбции ОВ. При этом отпадает надобность в срочной дегазации кожных покровов, которая может проводиться позже. При выседании на кожу ОВ частичная обработка выполняется той же жидкостью повторно.

На сегодняшний день основным средством защиты является **индивидуальный противохимический пакет ИПП-11** — индивидуальное средство, предназначенное для профилактического нанесения на кожные покровы с целью предотвращения поступления токсичных веществ через кожу и (или) для проведения частичной санитарной обработки (обработки открытых кожных покровов и прилегающих участков одежды) с целью дегазации. ИПП-11 представляет собой несколько салфеток, обильно пропитанных поливалентной жидкой рецептурой. Салфетки помещены в фольгированный герметичный пакет размером 9 × 13 см. Обработка открытых кожных покровов (рук, лиц, шеи) производится влажными салфетками за 10–20 мин до возможного контакта с токсичными веществами (до входа в очаг химического заражения или до химического нападения). Профилактическая обработка не исключает потребности в частичной обработке при заражении, обработка может быть лишь отсрочена на 15–20 мин. При возникновении заражения открытые участки кожи повторно обрабатывают салфетками из ИПП-11. После этого надеваются средства защиты, если они не использовались.

Нуждаемость в проведении полной санитарной обработки определяется тем, насколько *опасен для окружающих* поступающий пострадавший (раненый, пораженный). Опасными для окружающих и, следовательно, нуждающимися в проведении полной санитарной обработки считаются пораженные, поступившие из очага,

созданного стойким токсичным (отравляющим, аварийно-опасным) веществом, и пораженные, поступившими из очага поражения бактериальными токсинами. Пораженные, которым на предыдущих этапах была проведена лишь частичная санитарная обработка, также включаются в группу нуждающихся в ПСО. Полная санитарная обработка является первым элементом оказания квалифицированной помощи пораженным.

Пораженные с заражением стойкими веществами представляют опасность до проведения им полной санитарной обработки. Поэтому необходимо обеспечить защиту всего персонала, привлекаемого для оказания медицинской помощи на этапах эвакуации. Для защиты используются противогазы, защитные костюмы изолирующего типа. Края обмундирования должны быть плотно подогнаны, застегнуты или перевязаны. По окончании работ весь персонал этапа эвакуации также проходит полную санитарную обработку.

Эвакуация пораженных стойкими веществами или их транспортировка по территории лечебного учреждения (этапа эвакуации) должна проводиться на «открытом» транспорте, поскольку десорбция токсичных веществ с одежды и средств защиты может создавать в закрытых объемах (помещениях) вторичные очаги.

Пораженные, поступающие из очагов нестойких токсичных веществ, не являются «опасными». Однако следует стремиться проводить ПСО и этой категории пораженных. Во-первых, вид токсиканта не всегда может быть быстро и точно идентифицирован и эффективное время для предотвращения поражения может быть упущено. Во-вторых, высока вероятность поражения населения несколькими веществами сразу. Например, с диверсионными целями возможно целенаправленное применение рецептур из нескольких токсикантов. При авариях на объектах химической промышленности заражение территории может быть сформировано сразу несколькими веществами, как стойкими, так и нестойкими. В-третьих, санитарная обработка должна быть проведена всем лицам, поступающим на стационарное лечение, как общегигиеническое мероприятие.

Таким образом, следует считать необходимым проведение полной санитарной обработки всем пораженным, поступающим на этап медицинской помощи, но при массовом потоке это мероприятие может быть отсрочено для «неопасных» пораженных. Так,

пораженные газообразными веществами (хлором, аммиаком, сернистым ангидридом и др.) не представляют опасности и проведение им санитарной обработки не является неотложным мероприятием и может быть отсрочено.

Пребывание тяжелопораженных в противогазах свыше 20—40 мин интоксикации, а также условия транспортировки (сотрясение, вибрация, качка) могут необратимо ухудшить состояние пораженных. В этой связи ПСО должна быть проведена тяжело пораженным в первую очередь и должна рассматриваться как мероприятие неотложной квалифицированной помощи.

В лечебном учреждении для проведения ПСО развертывается отделение специальной обработки (ОСО), которое включает в себя сортировочный пост, поточный санпропускник, площадку для спецобработки медицинского имущества и площадку для спецобработки автосанитарного транспорта. Также структурным подразделением ОСО является сортировочный пост, где производится внутripунктовая сортировка поступающих пораженных. На сортировочном посту работает специально подготовленный санитарный инструктор-дозиметрист из состава нештатных аварийно-спасательных формирований лечебного учреждения.

Отделение санитарной обработки делится на «чистую» и «грязную» половины. В «грязную» половину входят сортировочный пост, раздевальное помещение, моечная. В «чистую» половину входит помещение для одевания (одевальная). Функциональное предназначение структурных подразделений санитарного пропускника явно следует из названий. Для организации работы выделяется расчет ПСО. Работа ОСО строится на нескольких организационных принципах: 1) строгое деление на «чистую» и «грязную» половины; на «грязной» половине персонал работает в средствах защиты; 2) построение работы по проточному принципу — потоки не должны пересекаться; 3) разделение ОСО «вдоль траектории движения пораженных» на два потока: пораженные, способные самостоятельно (или с оказанием помощи) осуществить гигиеническую помывку, и носилочные пораженные, обработка которых полностью осуществляется персоналом.

Помощь пораженным токсичными веществами, особенно при поражении веществами быстрого действия, должна оказываться в сжатые сроки (нормативные сроки оказания помощи таким пораженным уменьшаются в 1,5—2 раза). Ускорению оказания квалифицированной медицинской помощи таким пораженным способствуют

размещение в одевальном помещении врачебно-сестринской бригады для медицинской сортировки и оказание помощи по неотложным показаниям (для купирования угрожающих жизни состояний).

Белье и одежда, которые остаются после переодевания пораженных, складываются в герметичные прорезиненные мешки и направляются на дегазационные пункты.

10.4. Технические средства индивидуальной защиты

Надежная защита от токсичных химических веществ невозможна без технических средств защиты: противогазов, защитных костюмов и пр. Формально данные средства являются не медицинскими средствами защиты, а техническими. Организационно медицинские и технические средства защиты применяются совместно.

10.4.1. Классификация средств индивидуальной защиты

По предназначению средства индивидуальной защиты (СИЗ) разделяются на средства защиты органов дыхания, средства защиты кожных покровов.

По принципу защитного действия различают средства защиты фильтрующего и изолирующего типа.

Таким образом, в наиболее общем виде СИЗ могут быть классифицированы на следующие группы:

1. Средства защиты органов дыхания:

— фильтрующего типа: противогазы, респираторы;

— изолирующего типа: изолирующие противогазы (пневмогены).

2. Средства защиты кожных покровов:

— фильтрующего типа;

— изолирующего типа.

В зависимости от характера использования СИЗ делят на средства *общего назначения* (для защиты населения) и *специальные* (для профессионального использования — персоналом специальных производств, аварийно-спасательных формирований).

10.4.2. Средства защиты органов дыхания

Для защиты от ингаляционного поступления токсичных веществ и токсинов используются **фильтрующие противогазы**.

Противогазы позволяют также защитить глаза и кожу лица от поражения.

Фильтрующий противогаз состоит из коробки (фильтро-поглощающей системы), шлем-маски (или маски) и противогазовой сумки. Защитное действие фильтрующих противогазов основано на очищении вдыхаемого воздуха от вредных примесей в результате активной адсорбции поглотителем (фильтрующей шихтой).

Основным противогазом, используемым для защиты населения, является *фильтрующий противогаз ГП-7* различных модификаций. Лицевая часть противогаза изготовлена в виде маски, которая содержит сферические стекла, обтекатели для предохранения стекол от запотевания, клапанно-распределительную коробку. Маска изготовлена из специальной каучуковой резины (черного цвета), которая обладает низкой сорбционной способностью. Система крепления маски на голове представлена подборными лямками. Фильтрующий элемент (противогазная коробка) прикрепляется непосредственно к маске противогаза.

Для защиты от поражений угарным газом используется комплект дополнительного патрона. Основу дополнительного патрона составляет гопкалит — смесь надперекисных соединений марганца и меди. В присутствии гопкалита как катализатора угарный газ окисляется до углекислого газа кислородом атмосферного воздуха. Использовать *гопкалитовый патрон (ГП-1)* можно при содержании угарного газа не более 1 об. %. В состав комплекта дополнительного патрона входит гофрированная трубка для подсоединения гопкалитового патрона к шлем-маске.

Физиолого-гигиеническая характеристика фильтрующего противогаза. Средства индивидуальной защиты органов дыхания в большей или меньшей степени вызывают определенный дискомфорт, оказывают сопротивление дыханию и увеличивают объем вредного пространства в системе внешнего дыхания.

Дискомфорт при нахождении (включении) в противогазе обусловлен совокупностью неблагоприятных воздействий шлем-маски противогаза: механическое сдавливание мягких тканей лица и головы, уменьшение полей зрения, понижение слышимости, включение функций вкусового и обонятельного анализаторов, снижение разборчивости речи.

Сопротивление дыханию возникает в результате турбулентного движения тока воздуха по воздухоносным путям противогаза. При физической нагрузке сопротивление дыханию резко возрастает. Так, при увеличении минутного объема дыхания в 3 раза сопротивление дыханию возрастает в 5—7 раз.

Вредным пространством называется объем верхних дыхательных путей, не участвующих в газообмене. При дыхательном объеме 0,5 л объем вредного пространства в норме составляет около 150 мл. При включении в противогаз объем вредного пространства резко увеличивается за счет объема подмасочного пространства, а в некоторых моделях — объема фильтрующего элемента (коробки) и соединительной (гофрированной) трубки. Увеличение объема вредного пространства приводит к нарушению газового состава вдыхаемого воздуха. Содержание углекислого газа в зависимости от типа противогаза и интенсивности нагрузки увеличивается до 0,5–2%, уменьшается содержание кислорода до 18%, относительная влажность воздуха в подмасочном пространстве на высоте выдоха достигает 90–100%.

Сопротивление дыханию и увеличение объема вредного пространства оказывают взаимно-отягощающее действие на *дыхательную и сердечно-сосудистую системы*. В результате увеличения содержания углекислого газа на вдохе возникает тахипноэ. В условиях возросшего сопротивления дыханию дыхательные мышцы быстро истощаются и дыхание в противогазе становится частым и поверхностным. Такое дыхание становится неэффективным, что быстро приводит к выраженной гипоксии. В ответ на гипоксию возникают тахикардия и лабильность артериального давления с тенденцией к гипертензии. Увеличение мощности вдоха в результате увеличения сопротивления дыханию приводит к увеличению присасывающей способности грудной клетки: увеличивается приток крови к правым отделам сердца, возрастает преднагрузка. Все эти факторы: тахикардия, гипертензия, увеличение преднагрузки — увеличивают кислородный запрос миокарда, который в условиях гипоксии не удовлетворяется кислородом. В результате у лиц со слабым физическим развитием или выраженной астенией (истощением в результате болезни, например), у лиц со склонностью к поражениям миокарда (наличие факторов риска) возможен срыв компенсаторно-приспособительных реакций. Декомпенсация может проявляться сердечно-сосудистой недостаточностью, а в тяжелых случаях — инфарктом миокарда. Кроме того, использование средств защиты является мощным стрессорным фактором. Возникающий дискомфорт, особенно «чувство нехватки воздуха», одышка могут вызвать панический приступ: отказ от противогаза, срывание шлем-маски.

Для минимизации вредного действия противогаза на кардиореспираторную систему необходимо стараться произвольно регулировать частоту и глубину дыхания при включении в проти-

вогаз. Дыхание должно быть более глубоким и более редким, чем в покое. При таком ритме (паттерне) дыхания фаза компенсаторных изменений будет длиться достаточно долго. Однако это требует выносливости дыхательной мускулатуры, которая достигается и общим физическим развитием, и проведением противогазовых тренировок.

При осуществлении медицинского контроля за аварийно-спасательными работами следует помнить о том, что само по себе включение в средства защиты предъявляет повышенные требования к физической выносливости. Поэтому работа в средствах защиты не должна быть чрезмерно интенсивной и изнуряюще длительной. Легкая и умеренно тяжелая работа в противогазах выполняется без какого-либо ущерба для здоровья. Время пребывания в противогазе при чередовании такой работы с отдыхом может быть продлено до 8 ч в сутки, а при наличии в лицевой части противогаза специального устройства (мундштука) для приема воды и жидкой пищи пребывание в противогазах можно довести до суток.

Модернизация противогазов идет в том числе и с целью уменьшения вредного действия противогаза и увеличения его «переносимости». Для уменьшения объема вредного пространства в современных противогазах имеются клапаны вдоха и выдоха. Это делает дыхание не маятниковобразным (с выдохом в фильтрующую коробку), а с «открытым» выдохом в атмосферу. С целью уменьшения объема вредного пространства и уменьшения сопротивления дыханию фильтрующие элементы напрямую присоединяются к противогазовой маске (шлем-маске) без использования соединительных (гофрированных) трубок.

Изолирующие противогазы предназначены для защиты от ингаляционного поступления токсичных веществ, которые не задерживаются фильтрующим противогазом, либо в условиях высоких концентраций любых токсичных веществ, а также для работы в условиях сниженного содержания кислорода в воздухе. Одним из основных предназначений изолирующих противогазов является защита персонала аварийно-спасательных формирований при высоком содержании в атмосфере угарного газа (более 1 об.%).

В условиях изоляции дыхательной системы человека от атмосферы (закрытый дыхательный контур) необходимым условием является постоянная подача кислорода. По принципу обеспечения кислородом все средства защиты органов дыхания изолирующего типа делятся на *пневматогены* и *пневматофоры*.

К пневматогенам относятся изолирующие дыхательные аппараты, в которых кислород выделяет специальный химический реагент (регенеративное вещество). Этот же реагент поглощает углекислый газ. В регенеративном веществе кислород содержится в виде надперекисей щелочных металлов. Кислород «высвобождается» при взаимодействии с углекислотой и водяными парами выдыхаемого воздуха. Для запуска процесса используется специальное пусковое устройство, предназначенное для выделения стартового количества кислорода. Дыхание в пневматогенах осуществляется по маятниковому принципу. Пневматофоры содержат под давлением запасы кислорода, который подается для дыхания через редуктор, выдох осуществляется в атмосферу.

Основным противогазом, предназначенным для оснащения штатных аварийно-спасательных формирований (НАСФ), в том числе и в лечебно-профилактических учреждениях, является *изолирующий противогаз ИП-4*. Изолирующий противогаз состоит из шлем-маски (лицевой части), соединенной гофрированной трубкой с дыхательным мешком. Дыхательный мешок защищен дюралюминиевым каркасом (при ударе по мешку резко повышается давление в дыхательных путях, что может вызвать баротравму легких на вдохе). Для сглаживания избыточной газовой смеси дыхательный мешок имеет травяще-предохранительный клапан. Регенеративный патрон выполнен в форме цилиндра. На регенеративном патроне расположен пусковой брикет.

10.4.3. Общая характеристика средств защиты кожи

Для предотвращения контакта поверхности тела с токсичными веществами используются защитные костюмы, изготавливаемые на основе непроницаемых полимерных материалов, — *средства защиты кожи изолирующего типа*.

Наиболее часто для создания запасов средств защиты используют следующие изолирующие костюмы: *общевойсковой защитный комплект (ОЗК), костюм защитный пленочный (КЗП), легкий защитный костюм (Л-1)*. ОЗК является основным средством защиты для Вооруженных сил РФ, для штатных аварийно-спасательных формирований. Костюм Л-1 размещается в запасах для оснащения штатных аварийно-спасательных формирований (НАСФ), в том числе и в лечебно-профилактических учреждениях.

Общевойсковой защитный комплект (ОЗК) предназначен для защиты от стойких токсичных веществ (ОВ) в капельно-жидком состоянии, радиоактивных веществ, бактериальных рецептур.

В состав ОЗК входят общеовойсковой плащ, защитные чулки и перчатки. Защитный плащ может использоваться как плащ-накидка, плащ в рукава и защитный комбинезон в зависимости от условий радиационной или химической обстановки.

Влияние защитных костюмов на организм. Защитная одежда изолирующего типа нарушает терморегуляцию организма за счет резкого подавления теплоотдачи. Изолирующие костюмы снижают все механизмы теплоотдачи: конвекцию, радиацию и перспирацию. В наибольшей степени подавляется теплоотдача через испарение пота с поверхности тела. Это может привести к перегреванию организма. Особенно быстро срыв терморегуляции может произойти в условиях интенсивной физической работы, при высоких температурах и мощной инсоляции.

Основными признаками перегревания являются гиперемия (реже — бледность), резкая слабость, головокружение, тахикардия, повышение температуры тела до 38–40 °С. В тяжелых случаях наступает тепловой удар с потерей сознания, который при неадекватной помощи переходит в гипертермическую кому.

Для профилактики перегревания организма следует строго регламентировать срок нахождения в изолирующих костюмах. При высоких температурах, при необходимости длительного нахождения в средствах защиты следует охлаждать костюм водным или воздушным душированием, чередовать работу и отдых.

Следует также понимать, что работа в изолирующих средствах защиты кожи всегда сопряжена с повышенным потообразованием. Это предъявляет требования к гигиеническому контролю, в том числе и за питанием, персонала аварийно-спасательных формирований. В их рационе не должно ограничиваться потребление поваренной соли, питание должно включать продукты с высоким содержанием микроэлементов.

Систематические тренировки персонала аварийно-спасательных формирований в защитной одежде позволяют выработать устойчивые навыки более рациональных движений и необходимой сноровки.

10.4.4. Использование средств защиты органов дыхания для защиты больных

Руководитель лечебного учреждения в случае ЧС должен принять все меры для защиты больных, находящихся на излечении в учреждении здравоохранения. Для этого в подготовительный пе-

риод (на этапе планирования) создаются запасы средств защиты органов дыхания (фильтрующих противогазов и респираторов) из расчета на 105% коечной емкости учреждения.

В зависимости от характера заболевания (травмы, ранения) пациенты разделяются на группы, которые различаются способностью пациента (пострадавшего) использовать средства защиты органов дыхания. Выделяют четыре группы:

1. Лица, способные пользоваться противогазом и самостоятельно надеть его.

2. Лица, способные пользоваться противогазом, но требующие помощи при его надевании.

3. Лица, нуждающиеся в специальном противогазе со шлемом для раненных в голову.

4. Лица, которым использование противогаза противопоказано; и нуждающиеся в размещении в объектах коллективной защиты (убежищах).

Больные, способные пользоваться противогазом, надевают его самостоятельно. Надевание противогаза на больного, не способного самостоятельно это сделать, производится в порядке взаимной помощи товарищами или санитарями.

Для индивидуальной защиты лиц с травмами (ранениями) и ожогами лица, шеи существуют противогазы со специальной лицевой частью: так называемым шлемом для раненных в голову (ШР). Шлем для раненных в голову используется в комплекте с фильтрующей коробкой противогаза и надевается в определенной последовательности: со стороны, противоположной повреждению (поврежден подбородок — начинают одевание с затылки). Снятие шлема с раненных в голову производится в обратном порядке.

Абсолютных противопоказаний к использованию средств защиты органов дыхания в зараженной атмосфере нет. Медицинские противопоказания к использованию противогазов можно охарактеризовать как относительные. К противопоказаниям относятся состояния, при которых использование противогаза невозможно или связано с большим риском: легочные, носовые и желудочные кровотечения; неукротимая рвота; тяжелая пневмония, отек легких и пр. Такие больные должны размещаться в объектах коллективной защиты (убежищах).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном беспокойном мире нельзя исключить и вероятность применения табельных отравляющих веществ, токсинов растений, бактерий и животных. В таких случаях действия медицинской службы будут осложняться массовостью поражений, их тяжестью, опасностью для здоровья и жизни самого медицинского персонала и иными факторами. Сказанное справедливо и для случаев, связанных с разрушением химически опасных объектов. Адекватное оказание токсикологической помощи возможно лишь при наличии у врача соответствующих знаний и определенного минимума лекарственных и технических средств, а также при условии, что специалист владеет навыками оказания неотложной помощи. Кроме того, знания практикующего врача о токсикологии различных соединений следует непрерывно обогащать, поскольку перечень токсикантов, окружающих человека, постоянно увеличивается.

Настоящий учебник представляет собой совокупность наиболее общих сведений об острых поражениях и отравлениях веществами различных классов. Доминирующим подходом в экстремальной токсикологии как *токсикологии аварийно-опасных и отравляющих веществ* является не столько рассмотрение конкретных веществ, сколько изучение общих механизмов действия и эффектов этого действия. Предлагаемая информация должна помочь сформировать у будущего врача правильные подходы к оказанию медицинской помощи и проведению наиболее важных мероприятий в первые минуты-часы с момента отравления.

Адекватное оказание токсикологической помощи возможно лишь при наличии у врача соответствующих знаний и определенного минимума лекарственных и технических средств, а также при условии, что специалист владеет навыками оказания неотложной помощи. Кроме того, знания практикующего врача о токсикологии различных соединений следует непрерывно обогащать, поскольку

перечень токсикантов, окружающих человека, постоянно увеличивается.

Взаимодействие человеческой популяции с химическими агентами таит еще одну опасность — возможность хронических интоксикаций. Нередко подобных ситуаций вообще нельзя избежать: хронические отравления на вредных производствах, воздействие химических факторов вследствие загрязнения окружающей среды в современных мегаполисах и пр. Последствия таких экспозиций к токсоагентам проявляются не сразу и выражаются в росте онкологической заболеваемости, патологии дыхательной, сердечно-сосудистой, репродуктивной и иных систем. Как и в случае острой химической патологии, современный врач должен представлять, каким же образом токсикант (токсиканты) способен наносить вред человеческому организму, окружающей среде и какие мероприятия необходимы для снижения риска развития того или иного заболевания.

Ясно, что решать подобные задачи способен врач, владеющий определенным объемом знаний по биологии, физиологии, фармакологии, токсикологии, терапии и другим отраслям медицины. Иными словами, проблемы острых и хронических отравлений можно решать лишь с позиций междисциплинарного подхода. Именно на этих принципах и построен данный учебник. Авторы надеются, что он будет полезен современному российскому врачу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник / С.А. Куценко, Н.В. Бутомо, А.Н. Гребенюк и др.; под ред. С.А. Куценко. — СПб.: Фолиант, 2004. — 528 с.
2. Военная токсикология, радиология и защита от оружия массового поражения / Под ред. И.С. Бадюгина. — М.: Воениздат, 1992. — 334 с.
3. Военная токсикология, радиология и медицинская защита / Под ред. Н.В. Саватсва. — Л.: Изд. ВМА, 1987. — 256 с.
4. Военная токсикология: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Н.А. Лошадкин, Б.А. Курляндский, Г.В. Беженарь, Л.В. Дарьина; под ред. Б.А. Курляндского. — М.: Медицина, 2006. — 208 с.
5. Врачебная экспертиза при отравлениях химическими веществами: Серия «Токсикология для врачей» / Ю.И. Мусийчук, С.А. Куценко, Е.С. Бушуев, В.М. Рыбалко. — СПб.: Фолиант, 2007. — 208 с.
6. Медицинская защита / М.В. Александров, М.Б. Иванов, В.С. Черный и др.; под ред. М.В. Александрова. — СПб: АРТ-ТЕМА, 2009. — 109 с.
7. Неотложная клиническая токсикология / Е.А. Лужников. — М.: Медпрактика, 2007. — 608 с.
8. Неотложные состояния при острых отравлениях (диагностика, клиника, лечение) / Е.А. Лужников, Ю.А. Остапенко, Г.Н. Суходолова. — М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2001. — 220 с.
9. Нефтепродукты: Серия «Токсикология для врачей» / Н.Ф. Маркизова, А.Н. Гребенюк, В.А. Башарин, Т.Н. Преображенская. — СПб.: Фолиант, 2004. — 128 с.
10. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. — М.: Медицина, 2002. — 607 с.
11. Общие механизмы токсического действия / С.Н. Голиков, И.В. Саноцкий, Л.А. Тиунов. — Л.: Медицина, 1986. — 279 с.
12. Основы токсикологии / С.А. Куценко. — СПб.: Фолиант, 2004. — 720 с.
13. Острые отравления / Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова. — М.: Медицина, 2000. — 434 с.
14. Практикум по токсикологии и медицинской защите: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / А.Н. Гребенюк, В.А. Башарин, Н.В. Бутомо и др.; под ред. А.Н. Гребенюка. — СПб.: ФОЛИАНТ, 2011. — 296 с.

15. Секреты токсикологии: Пер. с англ. / Л.Дж. Линг, Р.Ф. Кларк, Т.Б. Эрикссон, Д.Х. Трестейл. — М.-СПб.: БИНОМ-Диалект, 2006. — 376 с.
16. Токсикологические проблемы медицины катастроф / А.И. Головкин, В.В. Шилов, А.Н. Гребенюк. — СПб., 2000. — 109 с.
17. Токсикология окиси углерода / Л.А. Тиунов, В.В. Кустов — М.: Медицина, 1980. — 286 с.
18. Токсичные компоненты пожаров: Серия «Токсикология для врачей» / Н.Ф. Маркизова, Т.Н. Преображенская, В.А. Башарин, А.Н. Гребенюк. — СПб.: Фолиант, 2008. — 208 с.
19. Химическая разведка, индикация отравляющих и аварийно-опасных химических веществ, оценка химической обстановки: Учебное пособие / В.М. Путило, А.А. Тимошевский, В.Д. Гладких и др. — М.: Издательский дом «Русский врач», 2009. — 128 с.
20. Чрезвычайные ситуации химической природы / Ю.Ю. Бонитенко, А.М. Никифоров. — СПб.: Гиппократ, 2004. — 464 с.
21. Экстремальная токсикология: Руководство для врачей / И.С. Бадюгин, Ш.С. Каратай, Т.К. Константинова; под ред. Е.А. Лужникова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 416 с.
22. Яды и противоядия / Г.И. Оксегендлер. — Л.: Наука, 1982. — 190 с.

ЭКСТРЕМАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

Учебник

Под редакцией
академика РАМН профессора *Г.А. Софронова*,
профессора *М.В. Александрова*

Подписано в печать 11.03.2012. Формат 60×90¹/₁₆

Объем 16 печ. л. Печать офсетная.

Тираж 2000 экз. Заказ 3065

Налоговая льгота — общероссийский классификатор
продукции ОК-005-93, том 2 — 95 3000

Издательство «ЭЛБИ-СПб»

194100, СПб., ул. Новолитовская, 5, литер А

Тел.: (812) 322-92-57, факс: (812) 322-92-58

E-mail: an@elbi.spb.su

978-5-93979-288-2



9 785939 792882

Первая Академическая типография «Наука»
199034, Санкт-Петербург, 9-я линия, 12/28



ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	9
Глава 1. ВВЕДЕНИЕ В ОБЩУЮ ТОКСИКОЛОГИЮ	11
1.1. Токсикология как наука	11
1.2. Цель и задачи токсикологии	14
1.3. Структура токсикологии	16
1.3.1. Токсикометрия	16
1.3.2. Токсикокинетика	19
1.3.3. Токсикодинамика	24
1.4. Учение о токсическом процессе	26
Глава 2. ЭКСТРЕМАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ: ОБЩИЕ ВОПРОСЫ	29
2.1. Структура современной «химической опасности»	29
2.2. Аварийно-опасные химические вещества: общая характеристика	33
2.3. Химическое оружие: общая характеристика	34
2.3.1. Отравляющие вещества	36
2.3.2. Фитотоксиканты боевого применения	40
2.4. Очаг химического поражения	40
2.4.1. Основы медико-тактической характеристики очагов поражения ОВ	41
2.4.2. Особенности очагов поражения АОВ	43
2.5. Краткий исторический анализ применения химического оружия	44
Глава 3. ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ	50
3.1. Определение	50
3.2. Классификация отравлений	51
3.3. Периоды течения острого отравления. Понятие о токсикогенной и соматогенной фазах	52
3.4. Основные синдромы острого отравления. Токсическая гипоксия	55
3.5. Молниеносные формы отравлений: рефлекторное действие	57
3.6. Общие принципы лечения острых отравлений. Антидоты	58

Глава 4. НЕЙРОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ	62
4.1. Нейротоксичность: определение	62
4.2. Классификация нейротоксикантов по механизму действия	63
4.3. Синаптические яды: общие механизмы действия.	
Классификация	67
4.4. Классификация нейротоксикантов по эффектам	70
4.4.1. Нарушение регуляции двигательной активности	71
4.4.2. Психические расстройства. Психодислептики	73
4.4.3. Вегетативные нарушения. Физиканты	76
Глава 5. ЧАСТНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ ВЕЩЕСТВ НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ	78
5.1. Фосфорорганические соединения	78
5.1.1. Возможные причины массовых поражений ФОС	79
5.1.2. Физико-химические свойства	80
5.1.3. Токсикокинетика. Токсикодинамика	81
5.1.4. Патогенез острого отравления	85
5.1.5. Клиническая картина	87
5.1.6. Обоснование антидотной терапии	88
5.1.7. Медико-тактическая характеристика очага поражения ФОС	93
5.2. Конвульсанты, действующие на ГАМК-ергические структуры	93
5.3. Вещества психодислептического действия	96
5.3.1. ОБ психотомиметического действия типа BZ	97
5.3.2. Диэтиламид лезиргиновой кислоты (ДЛК, LSD)	98
5.4. Неэлектролиты	101
5.4.1. Возможные причины отравлений неэлектролитами. Ядовитые технические жидкости	101
5.4.2. Общие механизмы токсического действия неэлектролитов	102
5.4.3. Этанол	104
5.4.4. Метанол	107
5.4.5. Этиленгликоль	111
5.4.6. Дихлорэтан	113
5.5. Токсины	114
5.5.1. Тетанотоксин	115
5.5.2. Ботулотоксин	117
5.5.3. Сакситоксин. Тетродотоксин	120
5.5.4. Батрахотоксин	121
Глава 6. РАЗДРАЖАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ	123
6.1. Раздражающее действие: определение.	
Вещества раздражающего действия	123
6.2. Патогенез острого поражения	125