

Санкт – Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет

Кафедра мобилизационной подготовки здравоохранения
и медицины катастроф

старший преподаватель

И.А. Магдич

Методическая разработка практического занятия
по токсикологии

Тема №4

**Токсические химические
вещества общеядовитого действия**

Общеядовитым называется действие химических веществ на организм, сопровождающееся повреждением биологических механизмов энергетического обеспечения процессов жизнедеятельности.

Токсиканты, основным (первичным) механизмом повреждающего действия которых на организм является нарушение биоэнергетики, могут быть объединены в группу веществ *общеядовитого действия*.

Важными особенностями токсического процесса, развивающегося при отравлении такими веществами, являются:

- быстрота развития острой интоксикации (короткий скрытый период, бурное течение токсического процесса);
- функциональный характер нарушений со стороны вовлеченных в токсический процесс органов и систем, отсутствие грубых структурно-морфологических изменений в тканях пораженных органов.

- закономерный характер развития нарушений со стороны ЦНС: возбуждение, переходящее в состояние гиперактивации, а затем глубокого угнетения (изменение сознания, судороги, кома и т.д.)

Карбонилы металлов

Соединения металлов с СО называются карбонилами металлов. Их применяют в некоторых областях химической промышленности. Из множества соединений особый интерес представляют пентакарбонил железа и тетракарбонил никеля – вещества, легко разлагающиеся с образованием СО. Оба токсиканта представляют собой бесцветные летучие жидкости (максимальная концентрация в воздухе – более 300 г/м³), пары которых, примерно в 6 раз тяжелее воздуха (могут образовывать нестойкие зоны заражения). Легко разрушающиеся с образованием СО. Плохо растворяются в воде; хорошо – в липидах.

Действуют как ингаляционно, так и через неповрежденную кожу (в крови разрушаются с образованием СО).

ОВТВ, образующие метгемоглобин

Железо, входящее в структуру гемоглобина – двухвалентно, и в соединении с кислородом (HbO), так и без него (Hb). Только находясь в двухвалентном состоянии Fe^{+2} обладает необходимым для осуществления транспортных функций средством к кислороду.

Основные пути защиты железа гемоглобина от окисления :

1. “Обезвреживание” проникающих в эритроциты ксенобиотиков-окислителей до момента их действия на гемоглобин.
2. Восстановление образовавшегося в крови метгемоглобина посредством ферментативных систем: НАДН-зависимой и НАДФН-зависимой метгемоглобинредуктаз.

Основной причиной образования метгемоглобина в крови, является действие на организм химических веществ, так называемых метгемоглобинообразователей (оксидов азота, органических и неорганических нитро- и аминсоединений, фенолов, хлоратов, сульфонов и т.д.).

Наиболее токсичные метгемоглобинообразователи

1. Соли азотистой кислоты (нитрит натрия).
2. Алифатические нитриты (амилнитрит, изопропилнитрит, бутилнитрит).
3. Ароматические амины (анилин, аминофенол).
4. Ароматические нитраты (динитробензол, хлорнитробензол).
5. Производные гидроксилamina (фенилгидроксилamin) .
6. Производные гидразина (фенилгидразин).

Ранним проявлением интоксикации является цианоз кожных покровов и видимых слизистых. Цвет кожи - от синеватого до шоколадного; слизистые более коричневого, чем синего цвета. Цианоз развивается при содержании в крови метгемоглобина в количестве более 1,5 г на децилитр (около 10% Hb).

Определение содержания метгемоглобина

- Если пигмента в крови более 15%, капля крови окрашивает фильтровальную бумажку в “шоколадный” цвет, хорошо выявляемый при сравнении с цветом нормальной крови.
- Пропускание кислорода через венозную кровь изменяет её вишневый цвет на алый. Кровь, содержащая метгемоглобин, не меняет при этом окраску.
- Добавление к разведённой в 100 раз крови, содержащей метгемоглобин, кристаллика цианистого калия приводит к её окрашиванию в розовый цвет вследствие образования цианметгемоглобина.
- Диагностическими признаками массивного метгемоглобинообразования является коричнево-черное окрашивание мочи, а также появления в ней белка.

Анилин

Физико-химические свойства

Анилин представляет собой вязкую бесцветную, маслянистую жидкость, темнеющую на воздухе и на свету. Плохо растворяется в воде (до 4% при 200 С), хорошо - в органических растворителях, спирте, жирах. Летуч: насыщающая концентрация паров в воздухе при 250 С - 1,8 г/м³. Имеет характерный запах. Горюч. Взрывоопасен при температуре выше 400С. Концентрация паров в воздухе 0,3 - 0,6 г/м³, как правило, переносится в течение часа без последствий. При приеме через рот анилина в количестве 1 грамма может развиваться смертельное отравление. При поступлении через кожу, вещество еще более опасно. В виде паров действует через кожу с такой же скоростью, как и через дыхательные пути. В жидком виде всасывается через кожу в 1000 раз быстрее, чем в парообразном состоянии, при этом в организм проникает более 90% апплицированного вещества (высокая опасность кожной резорбции). Хорошо всасывается слизистой желудочно-кишечного тракта. Попав в кровь, достаточно равномерно распределяется в органах и тканях. Образовавшиеся в печени промежуточные продукты могут поступать в кровь и оказывать токсическое действие на эритроциты.

Нитробензол

Физико-химические свойства

Бесцветная или слегка желтоватая жидкость с характерным запахом горького миндаля (порог восприятия - 0,01 г/м³), плохо растворимая в воде (до 0,2% при 200С), хорошо - в органических растворителях, спирте, жирах. Нитробензол медленно испаряется при температуре окружающего воздуха более 200С. Смесь паров с воздухом взрывоопасна (нижний предел взрывоопасности смеси 1,8%). При авариях нитробензол будет образовывать зоны стойкого химического заражения территории.

Механизм токсического действия

- Образование метгемоглобина является следствием активации свободнорадикальных процессов в эритроцитах, “запускаемых” метаболитами нитро- и аминсоединений, включающимися в клетках-мишенях в окислительно-восстановительный цикл.
- Алкоголь значительно усиливает острую токсичность

Нитриты

Азотистокислый натрий

Физико-химические свойства

Бесцветные или желтоватые кристаллы, хорошо растворимы в воде (при 200С в 100 г воды растворяется 82 г вещества), солоноватые на вкус. Применяется в производстве органических красителей, в пищевой, текстильной промышленности, производстве резины, гальванотехнике.

Определённую опасность (хотя и меньшую, чем NaNO_2) представляют также нитраты - производные азотной кислоты, и в частности, азотнокислый натрий (NaNO_3). Попав в организм, нитраты могут превращаться в нитриты.

Особенно чувствительны к нитратам дети, что обусловлено:

- низкой кислотностью желудка (вплоть до 4 месячного возраста),
- высокой активностью нитрат-редуцирующей флоры кишечника,
- пониженной активностью НАДН-метгемоглобинредуктазы.

Изопропилнитрит

Физико-химические свойства

Желтоватая жидкость с резким запахом, летуча (температура кипения около 400 С). Плохо растворяется в воде, хорошо - в спирте. Водный раствор быстро гидролизуется с выделением оксидов азота. Применяется в органическом синтезе, а также как компонент топлива для реактивных двигателей и как добавка к горючему.

Ингаляция вещества в течение минуты вызывает образование в крови около 5% MetHb. Расчетная смертельная доза для человека при приеме через рот - около 9 мг/кг.

Токсикокинетика

В параобразном состоянии действует через легкие. Возможно поступление через рот (с зараженными спиртными напитками). Быстро всасывается в кровь. Спонтанно и при участии ферментных систем может разрушаться с отщеплением оксида азота или нитритной группы.

характерно возбуждающее действие на ЦНС и специфическое расслабляющее действие на гладкую мускулатуру кровеносных сосудов. Возникает головная боль, чувство пульсации в висках, головокружение, тошнота, двигательные расстройства. Кожа лица краснеет. Нарушается зрение, слух. При более высоких дозах и продолжительном воздействии давление резко падает, сознание утрачивается, постепенно появляется цианоз.

Как следствие метгемоглобинообразования для отравления нитритами характерен смешанный тип развивающейся гипоксии: *гемический* (за счет метгемоглобинообразования) и *циркуляторный* (за счет расслабления сосудов).

Механизм токсического действия нитритов связан со способностью быстро выделять в организме оксид азота и нитритные группы

Мероприятия медицинской защиты

Специальные лечебные мероприятия:

- своевременное выявление пораженных;
- применение антидотов и средств патогенетической и симптоматической терапии в ходе оказания первой (само-взаимопомощь), доврачебной и первой врачебной помощи пострадавшим.
- подготовка и проведение эвакуации
- **Антидотом** метгемоглобинообразователей является метиленовый синий. Препарат назначают лицам с уровнем метгемоглобинемии более 30%. Метиленовый синий вводят внутривенно в количестве 0.1 - 0.2 мл/кг 1% раствора (1 - 2 мг/кг). Если симптомы интоксикации не устраняются, через час следует повторить введение. Токсичная доза препарата – 7 - 15 мг/кг. Непосредственно взаимодействовать с токсикантами-окислителями в эритроцитах способна аскорбиновая кислота. Пострадавшим ее вводят внутрь в количестве 1-2 г или внутривенно – 50 мл 5% раствора.

Взрывные (пороховые) газы

При стрельбе, взрывах, запуске ракет, оснащенных двигателями, работающими на твердом ракетном топливе, образуются токсические вещества, получившие название взрывных, или пороховых, газов. При детонации количество оксида углерода в газовой смеси может достигнуть 30-60%. При сгорании или воспламенении возрастает содержание оксидов азота до 20-40%.

Течение отравлений

- а) по типу интоксикации оксидом углерода;
- б) по типу интоксикации оксидами азота;
- в) “опьянение от пороха” (диоксид углерода обладает наркотическим действием. В относительно малых концентрациях (3-6%) возбуждает дыхательный центр, приводя к углублению и учащению дыхания);
- г) атипические, или смешанные, формы, не имеющие определенной дифференцированной картины отравления.

Диоксид углерода раздражает слизистые оболочки глаз и дыхательных путей, вызывая слезотечение и кашель. По мере нарастания концентрации вызывает психическое возбуждение, шум в ушах, головокружение, сердцебиение, тошноту и другие симптомы, дающие повод заподозрить алкогольное опьянение. Во время боевых действий такое ложное опьянение, получившее название “опьянение от пороха”, может наблюдаться у людей, укрывающихся в задымленных укрытиях, воронках, образовавшихся при взрывах снарядов, и у артиллеристов, обслуживающих орудия. У отравленных красное, опухшее лицо; находясь в подавленном или возбужденном состоянии, они много говорят, жестикулируют, жалуются на головную боль, тошноту, сонливость. После

Методы профилактики и оказания помощи

Изолирующие противогазы надежно защищают от поражений взрывными (пороховыми) газами. Фильтрующий противогаз хорошо задерживает только оксиды азота. Для защиты от оксида углерода к фильтрующему противогазу необходимо присоединить гопкалитовый патрон.

ОВТВ, разрушающие эритроциты (гемолитики)

1. Разрушающие эритроциты у всех отравленных (при определённой дозе);
2. Гемолизирующие форменные элементы (только у лиц с врождённой недостаточностью Г-6Ф-ДГ);
3. Вызывающие иммунные гемолитические анемии.

Вещества, вызывающие гемолиз

- Анилин
- Стибин (сурмянистый водород)
- Арсин
(мышьяковистый водород)
- Толуол
- Трибромметанол
- Бензол
- Тринитробензол
- Динитробензол
- Тринитротолуол
- Гидрохинон
- Фенол
- Нафтален
- Хлорат калия (натрия)
- Нитраты
- Хлористый метил
- Нитриты
- Хлороформ
- Нитробензол
- Яды змей (кобра)
- Сульфоны

Для большинства облигатных гемолитиков характерна двухфазность в действии на эритроциты:

1. Метгемоглобинообразующее действие;
2. Гемолитическое действие.

Некоторые токсиканты (арсин, стибин) обладают только гемолитическим действием.

Гемолиз сопровождается:

- нарушением коллоидно-осмотических свойств крови (содержание белка в плазме возрастает с 7 до 20%),
- нарушением циркуляции крови;
- затруднением диссоциации оксигемоглобина в тканях;
- ускоренным разрушением гемоглобина.

Если содержание эритроцитов падает до 800 тыс. в мм³ крови, то через сутки уровень Hb составляет менее 30% от нормы. Повреждение гемоглобином почек приводит к острой почечной недостаточности; в тяжелых случаях – уремии и смерти.

Мышьяковистый водород (арсин - AsH_3)

Арсин – соединение мышьяка; бесцветный газ, без запаха.

Токсикокинетика

Единственный способ поступления в организм - ингаляционный. Поступив в кровь, вещество проникает в эритроциты и клетки других органов и тканей. Частично AsH_3 выделяется через легкие в неизменном состоянии, частично вступает в метаболические превращения, при этом образуются продукты его окисления (элементарный мышьяк, мышьяковистый и мышьяковый ангидриды и т.д.)

В зависимости от концентрации токсиканта во вдыхаемом воздухе и продолжительности действия выделяют:

- ◎ легкую
- ◎ среднюю
- ◎ тяжелую форму интоксикации

Физико-химические свойства и токсичность арсина

Арсин	(As)
Формула	AsH_3
Молекулярный вес	77,93
Плотность пара (по воздуху)	2,69
Плотность жидкости	1,34 при 20 ⁰ C
Температура кипения	-62,5 ⁰ C
Температура разрушения	280 ⁰ C
Скорость гидролиза	Высокая. При определенных условиях AsH_3 образует с водой твердое соединение, разрушающееся при 30 ⁰ C
Стабильность при хранении	Не стабильное вещество. Металлы катализируют разрушение
Запах	Слабый, чесночный
Среднесмертельная токсодоза	5 г мин/м ³ . Полагают, что летальной для человека дозой является 2 мг/кг
Средняя непереносима доза	2,5 г мин/м ³
Проявления интоксикации	Гемолиз эритроцитов с последующим поражением почек и других органов-мишеней
Скорость развития интоксикации	От 2 часов до 11 суток

Ранними признаками отравления являются :

- сильная головная боль
- слабость,
- головокружение,
- беспокойство,
- тошнота,
- чувство жажды,
- озноб.

При отравлении *средней степени* тяжести через 6 - 24 часа после воздействия отмечается:

- изменение окраски кожных покровов, приобретающих желтушный оттенок;
- желтуха (достигает наибольшей выраженности к 3 - 4 дню заболевания, а затем начинает исчезать).

При тяжелых формах отравления наряду с желтухой развивается :

- цианоз видимых слизистых (кожа при этом приобретает своеобразный бронзовый цвет),
- моча приобретает от ярко-красного до черно-красного цвет.

При тяжелых интоксикациях через сутки количество эритроцитов уменьшается до 600000 – 800000 в 1 мм³ крови.

При *средней степени тяжести* интоксикации количество эритроцитов составляет 2 - 2,5 млн в 1 мм³ крови, в периферической крови появляются патологические клеточные элементы.

Нейтрофильный лейкоцитоз и умеренная лимфопения:

- при отравлении *средней* тяжести составляет 30 - 50% от нормы,
- при *тяжелой* - менее 30%.

*В периоде выраженной анемии появляются
признаки уремии:*

- ◎ запах мочи изо рта,
- ◎ рвота,
- ◎ расстройства сознания,
- ◎ судороги,
- ◎ признаки печеночной недостаточности (увеличение размеров печени, болезненность и т. д.)

При *средней степени тяжести* признаки отравления исчезают через 2 - 4 недели, при благоприятном течении тяжелой интоксикации полное восстановление трудоспособности наблюдается через 2 - 3 месяца. Прогноз в значительной мере определяется функцией почек. *Петапность*

Механизм токсического действия

Воздействие арсина, сопровождающееся гемолизом, приводит к снижению содержания *глутатиона* в эритроцитах, необходимого для поддержания целостности их мембраны.

Мероприятия медицинской защиты

Специальные санитарно-гигиенические мероприятия:

- использование индивидуальных средств защиты (средства защиты органов дыхания) в зоне заражения.

Специальные лечебные мероприятия:

- своевременное выявление пораженных;
- применение средств патогенетической и симптоматической терапии состояний, угрожающих жизни, здоровью, дееспособности пораженного, в ходе оказания первой (само-взаимопомощь), доврачебной и первой врачебной помощи пострадавшим.
- подготовка и проведение эвакуации.

Медицинские средства защиты

Специфические противоядия токсиканта отсутствуют. Применяют симптоматические средства борьбы с развивающимися анемией, кислородным голоданием и поражением почек: обильное питье, кровопускание (300 - 400 мл), внутривенное введение 40% раствора глюкозы, физиологического раствора, кровезаменяющих жидкостей, ингаляция кислорода, эвакуация в лечебные учреждения.

Динитроортокрезол

физико-химические свойства

Кристаллическое вещество, относительно легко диспергирующееся в воздухе. Температура плавления +85⁰С. Растворяется в органических растворителях (бензол, спирт), хуже - в воде. При пероральном приеме 3 - 5 мг/кг массы развиваются признаки острого отравления. Вещество способно проникать в организм ингаляционно (в виде пара и аэрозоля), через желудочно-кишечный тракт с зараженной водой и продовольствием и через неповрежденную кожу.

Основные проявления интоксикации

При контакте вызывает легкое раздражение кожи, слизистой желудочно-кишечного тракта, глаз или дыхательных путей (в зависимости от пути поступления в организм).

Выделяют легкую, средней степени тяжести и тяжелую форму отравления.

- Симптомы *легкой* интоксикации: головная боль, вялость, снижение работоспособности, головокружение, тошнота, выраженная потливость, повышение температуры тела до 38⁰С.
- При *средней степени тяжести*: одышка, чувство стеснения в груди, учащение пульса. Появление чувства тревоги, беспокойства; бессонница. Повышение температуры до 39⁰С.
- При *тяжелом* отравлении: чувство жажды, одышка, нарушение сердечного ритма, повышение АД, цианоз кожного покрова, повышение температура до 40 - 42⁰С. Утрата сознания, расширение зрачков, развитие судорожного синдрома. Смерть может наступить от

Мероприятия медицинской защиты

Специальные санитарно-гигиенические мероприятия:

- использование индивидуальных средств защиты (средства защиты органов дыхания) в зоне заражения;
- запрет на использование воды и продовольствия из непроверенных источников.

Специальные профилактические медицинские мероприятия:

- проведение санитарной обработки пораженных

Специальные лечебные мероприятия:

- своевременное выявление пораженных;
- применение средств патогенетической и симптоматической терапии состояний, угрожающих жизни, здоровью, дееспособности, в ходе оказания первой (самовзаимопомощь), доврачебной и первой врачебной помощи пострадавшим.
- подготовка и проведение эвакуации

Медицинские средства защиты

- удаление вещества с кожных покровов, из желудочно-кишечного тракта,
- борьба с гипертермией, обезвоживанием, нарушением водно-электролитного баланса,
- профилактика дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

Специфические противоядия отсутствуют.