

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 №5

**Токсичные химические  
вещества цитотоксического  
действия**

# Учебные вопросы

- Введение
- ОВТВ кожно-нарывного действия
- Токсикологическая характеристика ипритов
- Физико-химические свойства. Токсичность
- Токсикокинетика
- Патогенез и основные проявления токсического процесса при поражении ипритами
- Резорбтивное действие
- Токсикологическая характеристика люизита
- Особенности поражений люизитом
- Мероприятия медицинской защиты при поражениях ОВТВ кожно-резорбтивного действия
- Заключение

# ЛИТЕРАТУРА

- Александров В.Н., Емельянов В.И. Отравляющие вещества. -М.: Воениздат, 1990.
- 2. Альберт А. Избирательная токсичность.- М.: Медицина, 1976.
- 3. Военная токсикология, радиология и медицинская защита /Под ред. Саватеева Н.В.-Л., 1987.
- 4. Военно-полевая терапия /Под ред. Гембицкого Е. В. и Алексеева Г.И. -Л., 1987.
- 5. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. -Л.: Медицина, 1986. -
- 6. Защита от оружия массового поражения /Под ред. Мясникова В.В. -М.: Воениздат, 1989.
- 7. Руководство по токсикологии отравляющих веществ /Под ред. Черкеса Н.И. -Киев: Здоров'я, 1964.

**Цитотоксическим** называется повреждающее действие веществ на организм путем формирования глубоких структурных и функциональных изменений в клетках, приводящих к их гибели. В основе такого действия лежит прямое, или опосредованное иными механизмами, поражение внутриклеточных структур, сопровождающееся грубыми нарушениями генетического аппарата клеток и клеточных мембран, процессов синтеза белка и других видов пластического обмена.

## **ОВТВ кожно-нарывного действия**

Для токсикологии интерес представляют вещества, способные при экстремальных ситуациях вызывать массовые санитарные потери. К таковым относятся боевые отравляющие вещества кожно-нарывного действия (иприт, азотистый иприт, люизит), некоторые промышленные агенты (соединения мышьяка, ртути и т. д.), фитотоксиканты и пестициды, и их токсичные примеси (диоксин и диоксиноподобные соединения), а также некоторые другие соединения.

## **Общим в действии ОВТВ группы цитотоксикантов на организм является:**

- медленное, постепенное развития острой интоксикации (продолжительный скрытый период, постепенное развитие токсического процесса);**
- изменения со стороны всех органов и тканей (как на месте аппликации, так и после резорбции), с которыми токсикант или продукты его метаболизма в силу особенностей токсикокинетики способны непосредственно взаимодействовать;**
- основные формы нарушений со стороны органов и систем, вовлеченных в токсический процесс: воспалительно-некротические изменения, угнетение процессов клеточного деления, глубокие функциональные расстройства внутренних органов.**

# Токсикологическая характеристика ипритов

Один из первых представителей галогенированных тиоэфиров, 2,2-дихлордиэтилсульфид, был впервые синтезирован в 1822 г. Дебре. В чистом виде соединение было выделено и изучено в 1886 г. Виктором Мейером в Геттингене.

В ходе 1-й Мировой войны, в июле 1917 г. возле города Ипр английские войска были обстреляны немецкими минами, содержащими 2,2-дихлордиэтилсульфид. ОВ, названное “ипритом”, заражало местность, быстро проникало через одежду, вызывало поражение кожи. Так в историю войны вошел еще один тип отравляющих веществ, получивших название ОВ “кожно-нарывного действия”. Позже ОВ использовали итальянцы в ходе итало-абиссинской войны (1936). Во время второй мировой войны (1943) его применяла в Китае японская армия. В 80-е годы 20-го века вещество вновь использовалось в качестве ОВ в ходе Ирако-Иранского военного конфликта.

## Физико-химические свойства. Токсичность.

**Сернистый иприт** – тяжелая маслянистая жидкость. В чистом виде бесцветная, почти без запаха. В неочищенном виде – темного цвета (в качестве примесей содержит 17-18% сульфидов). При низких концентрациях обладает запахом, напоминающим запах горчицы или чеснока (отсюда еще одно название ОВ - “горчичный газ”). В воде плохо растворим. Хорошо растворяется в органических растворителях. Растворяется в других ОВ и сам растворяет их. Легко впитывается в пористые материалы, резину, не теряя при этом токсичности.

**Азотистый иприт** - маслянистая, слегка темная, или бесцветная жидкость легко растворяемая в органических растворителях, но практически не растворяющаяся в воде.

В обычных условиях иприты испаряются медленно, создавая при заражении местности стойкий очаг. Основное боевое состояние сернистого иприта – пары и капли.

# Токсикокинетика

**Иприты способны проникать в организм, вызывая при этом поражение, любым путем: ингаляционно (в форме паров и аэрозоля), через неповрежденную кожу, раневую и ожоговую поверхности (в капельно-жидкой форме) и через рот с зараженной водой и продовольствием. Контакт с веществами не сопровождается неприятными ощущениями (немой контакт).**

**После поступления в кровь вещества быстро распределяются в организме, легко преодолевая гистогематические барьеры, проникают в клетки. Метаболизм веществ проходит с большой скоростью. Наибольшая активность определяется в органах, выполняющих экскреторную функцию (почки, легкие, печень).**

## Патогенез и основные проявления токсического процесса при поражении ипритами

Поражение ипритом складывается из местного и резорбтивного действия яда. Токсический процесс развивается медленно, после скрытого периода, продолжительность которого – от часа до нескольких суток. Местное действие приводит к развитию симптомов воспаления покровных тканей (гиперемия, отек, боль и нарушение функции). Резорбтивное действие характеризуется угнетением кроветворения, центральной нервной системы, нарушением кровообращения, пищеварения, всех видов обмена веществ, терморегуляции и т.д. Подавляется иммунная система организма, и поэтому отмечается склонность к присоединению вторичной инфекции. У иприта выражено кумулятивное действие. Наиболее опасным является ингаляционное поражение парами или аэрозолем иприта. Именно при данном способе воздействия весьма вероятны тяжелые и крайне тяжелые формы поражения со смертельным исходом. Также весьма вероятна ранность при поступлении

# Поражение органов дыхания

Поражение органов дыхания происходит при ингаляции паров иприта. В момент воздействия на слизистую оболочку дыхательных путей, ОВ не оказывает раздражающего действия. По прошествии *скрытого* периода, (2-6 ч) – при тяжелых поражениях и поражениях средней тяжести и более 12 ч – при *легких* формах отравления, появляются признаки воспаления дыхательных путей. Начало поражения характеризуется появлением насморка (токсический ринит), затруднением при глотании (фарингит), саднением за грудиной, осиплостью голоса, а иногда и потерей его (афония), то есть признаками ларингита. В легких случаях поражение этим ограничивается и острый ринофаринголарингит через 10-12 дней проходит.

Поражение *средней степени тяжести* характеризуется проявлениями трахеобронхита: мучительным кашлем, вначале сухим, а затем с выделением гнойной мокроты, болями за грудиной. Обычно такое состояние сопровождается ощущением *недомогания* и

При *тяжелом* поражении симптомы воспалительного процесса в дыхательных путях отчетливо выражены уже на вторые сутки. При кашле отходит обильная слизисто-гнойная мокрота, в которой могут быть обнаружены пленчатые образования. Это так называемые псевдомембраны, состоящие из некротизированной слизистой, фибрина и форменных элементов крови. Через некоторое время, как правило, присоединяется вторичная инфекция. Температура тела резко повышается. Иногда уже на вторые сутки заболевания может наступить смерть пораженного. Причина гибели (помимо общетоксического действия иприта) - развивающаяся бронхопневмония, перерастающая в гангрену легких. Даже при благоприятном исходе поражение дыхательной системы ипритом не заканчивается полным выздоровлением. У перенесших отравление наблюдаются хронические воспалительные процессы в дыхательных путях (рецидивирующие бронхопневмонии, бронхоэктатическая болезнь, эмфизема легких). Будучи канцерогеном, иприт

## Поражение глаз

Поражение глаз наблюдается при воздействии как парообразным, так и капельно-жидким ипритом. Глаза чрезвычайно чувствительны к токсиканту. Минимально действующая концентрация яда -  $0,005 \text{ г/м}^3$ . При действии вещества в более высоких концентрациях развивается конъюнктивит. После скрытого периода (4-5 ч.) проявляются явления раздражения: ощущение песка в глазах, чувство жжения и рези, светобоязнь, слезотечение, гиперемия и отек слизистой оболочки век. Патологический процесс полностью разрешается через 6-15 дней.

При воздействии вещества в более высокой концентрации или при длительной экспозиции в патологический процесс вовлекается роговая оболочка: все указанные выше симптомы выражены более интенсивно, отек усиливается, распространяется на кожу век, конъюнктивы гиперемирована и окружает роговицу в

**Формируются условия для развития вторичной инфекции. Наивысшего развития процесс достигает на 3 - 4 сутки: появляются признаки гнойного кератоконъюнктивита. В дальнейшем острые явления постепенно стихают. Поражение парообразным ипритом обычно достигают средней тяжести и локализуются в переднем отделе глаза. Прогноз, как правило, благоприятный, однако выздоровление может затянуться на 2 - 3 месяца.**

**Картина тяжелого поражения наблюдается при попадании жидкого иприта в глаз. Процесс протекает первоначально по типу серозного, а затем гнойно-некротического и гнойно-геморрагического воспаления. Скрытый период действия яда не превышает 3 часов. Помутнение роговицы захватывает глубокие ее слои, воспаление приобретает характер паренхиматозного кератита. Края плотно сомкнутых век склеиваются. Обильно отделяемый секрет застаивается в конъюнктивальном мешке. С 3 - 4 суток присоединяется вторичная инфекция. Развивается язвенный блефарит.**

**В случаях тяжелых поражений с присоединением вторичной инфекции возможно глубокое изъязвление роговицы вплоть до ее прободения. В воспалительный процесс тогда вовлекаются все среды глаза, развивается панофтальмит, в результате которого наступает гибель глаза. Разрушение и притом окружающих глаз кожных покровов и других мягких тканей с последующим их рубцеванием также может привести к инвалидизации.**

## **Поражение кожи**

**Поражение кожи развивается при воздействии ипритом, как в парообразном, так и капельно-жидком состоянии. Основная масса яда всасывается через протоки потовых и сальных желез, волосяных фолликулов, но клеточные и соединительно-тканые элементы кожи также проходимы для иприта. Наиболее чувствительны места с нежной кожей и большим содержанием потовых протоков (область гениталий, подмышек, внутренняя поверхность бедер). Выраженные поражения кожи возникают и в местах плотного прилегания одежды**

**Симптомы поражения кожи появляются после скрытого периода, продолжительность которого от 5 до 15 ч – в случае действия парообразного иприта и 4-6 ч – при попадании жидкого иприта.**

**В течение поражений кожи выделяют сменяющие друг друга *стадии* (они же *степени тяжести поражения*): I – эритематозная (появление разлитой эритемы, не исчезающей при надавливании); II – буллезная (появление мелких пузырей, сливающихся затем в один); III – язвенно-некротическая (появление изъязвлений на месте пузыря). Четко все три стадии бывают выражены лишь в случае воздействия иприта в капельно-жидком состоянии.**

**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. При буллезном поражении выделяют поверхностную и глубокую формы. При поверхностной форме процесс**

**При глубокой форме поражения в патологический процесс вовлекаются как эпидермис, так и слой дермы.**

**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 месяцев. На месте язвы обычно остается рубец, окруженный пигментированной кожей.**

### **Поражение желудочно-кишечного тракта**

**Поражения желудочно-кишечного тракта наблюдается при попадании иприта внутрь с зараженной водой и пищей, при заглатывании зараженного ипритом содержимого ротовой полости, как сопутствующее, при тяжелых формах интоксикации, возникающих при любом способе поступления ОВ в организм (ингаляционно, через кожу и т.д.).**

**Токсическими дозами иприта для человека и экспериментальных животных при пищевых формах отравления являются 0.5 - 10 мг/кг.**

**Попадание иприта в организм через желудочно-кишечный тракт (в действующих дозах) вызывает, как правило, тяжелую форму отравления, поскольку всасывание ОВ здесь происходит чрезвычайно интенсивно. Быстро развиваются, помимо местных, явления общерезорбтивного действия яда.**

**Скрытый период действия яда составляет 1 - 3 часа. К концу периода появляется саливация, тошнота, рвота, боль в животе. Пораженный становится вялым, аппетит отсутствует, отмечается расстройство стула. Выздоровление наступает в течение недели.**

**При приеме внутрь больших доз вещества развивается тяжелое поражение всех отделов пищеварительного тракта. Присоединяются признаки, обусловленные некротическим изменением слизистой оболочки рта, глотки, кишечника. Отмечается болезненность во всех отделах живота, жидкий дегтеобразный стул.**

**К числу последствий тяжелого пищевого отравления ипритом относятся рубцовые изменения стенки пищевода и желудка.**

# Резорбтивное действие

Изменения в крови при отравлении ипритом обусловлены, с одной стороны, непосредственным действием на клетки костного мозга и зрелые форменные элементы, с другой - общим развитием патологического процесса в организме отравленного. При отравлении *легкой* и *средней* степени тяжести изменения в крови бывают непостоянны и выражены слабо. В случае *тяжелых* отравлений изменения постоянны и носят закономерный характер. Динамика нарушений со стороны системы крови напоминает картину, наблюдаемую при поражении человека и экспериментальных животных ионизирующим излучением, поэтому иприты (как сернистый, так и азотистый) иногда называют "радиомиметиками" (т.е. воспроизводящими эффекты действия радиации).

При отравлении большими дозами иприта изменения крови появляются уже в первые часы интоксикации. В красной крови - увеличение числа эритроцитов, вследствие развивающегося сгущения крови, со

**Лейкопения со вторых суток быстро нарастает и в крайне тяжелых случаях (на 4 - 5 сутки после отравления) переходит в алейкию. Одновременно развивается тромбоцитопения. Наличие выраженной лейкопении при отравлении является плохим прогностическим признаком и при крайне тяжелом отравлении сохраняется до наступления смерти.**

**При выздоровлении сначала наступает регенерация элементов костного мозга, а затем лимфоидной ткани. Относительно быстро нормализуется количество лейкоцитов в периферической крови, реактивность гемопоэза восстанавливается полностью.**

**Нарушения со стороны нервной системы обусловлено непосредственным действием на ее структурные элементы самого иприта и токсичных продуктов его метаболизма, биологически активных веществ, поступающих в кровь при деструкции клеточных элементов поврежденных ипритом тканей, а также патологической импульсацией из очагов поражения покровных тканей. Выраженность нарушений**

Расстройства сердечно-сосудистой системы проявляются рано наступающим снижением артериального давления, вследствие расширения периферических сосудов.

Одной из характерных особенностей действия иприта является глубокое нарушение обмена веществ, в результате которого у лиц, перенесших интоксикацию развивается истощение, описываемое как *постипритная кахексия*. Нарушаются все виды обмена, но главным образом страдает белковый обмен: синтетические процессы замедляются, увеличивается выделение продуктов распада белка, в моче повышается содержание азота, креатинина, фосфатов. Нарушения обмена веществ плохо поддаются лечению и могут служить причиной гибели пораженных.

# Токсикологическая характеристика люизита

Люизит синтезирован в 1917 г. американским химиком Льюисом и независимо от него немецким химиком Виландом.

Свежеперегнаный люизит – бесцветная, умеренно летучая жидкость; при хранении через некоторое время приобретает темную окраску с фиолетовым оттенком. Запах люизита напоминает запах листьев герани. Температура кипения  $+196,4^{\circ}\text{C}$ , температура замерзания  $-44,7^{\circ}\text{C}$ . Относительная плотность паров люизита по воздуху равна 7,2. Люизит хорошо растворяется в органических растворителях, в жирах, смазках, впитывается в резину, лакокрасочные покрытия, пористые материалы. Вещество примерно в 2 раза тяжелее воды, в которой оно растворяется плохо. Растворившийся в воде люизит довольно быстро гидролизуется.

Попавший в окружающую среду люизит формирует зоны стойкого химического заражения. В зависимости от

**Благодаря высокой растворимости в липидах люизит сравнительно быстро всасывается через кожу и слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта в кровь и ею разносится по органам и тканям организма. Вещество легко проникает внутрь клеток через клеточные мембраны.**

## **Особенности поражений люизитом**

**Клиника поражения люизитом складывается из местного и резорбтивного действия яда. Местное действие характеризуется воспалительно-некротическими изменениями и явлением раздражения тканей на месте аппликации. Резорбтивное действие проявляется нарушением пластического и энергетического обмена в органах и тканях, структурными изменениями и гибелью клеток, с которыми взаимодействует токсикант (сосудистая система, нервная система, паренхиматозные органы).**

**Действуя в капельно-жидком состоянии люизит быстро проникает в толщу кожи (в течение 3-5 мин). Скрытый период практически отсутствует.**

**Быстро возникают симптомы раздражения: ощущаются боль, жжение на месте воздействия. Затем проявляются воспалительные изменения кожи, выраженность которых определяет степень тяжести поражения. Легкое поражение характеризуется появлением болезненной эритемы. Поражение средней степени тяжести приводит к образованию в течение нескольких часов поверхностных пузырей, которые быстро вскрываются. Эрозивная поверхность эпителизируется в течение 1 - 2 недель. При тяжелом поражении формируется глубокая, длительно незаживающая язва.**

**При поражении кожи парами люизита наблюдается скрытый период продолжительностью 4-6 ч, за которым следует период формирования разлитой эритемы прежде всего на открытых участках кожи. Действуя в высоких концентрациях вещество может вызвать развитие поверхностных пузырей. Заживление наступает через 8-15 дней. При защите органов дыхания смертельное поражение парообразным люизитом практически не возможно.**

**Люизит вызывает усиление проницаемости сосудов (артериол и капилляров). Под влиянием токсиканта происходит выход жидкой части крови в серозные полости и межклеточное пространство тканей. Развивается отек легких, гидроторакс, гидроперикард и т.д. В более тяжелых случаях нарушение проницаемость сосудов выражено столь значительно, что это приводит к кровоизлияниям во внутренние органы (легкие, почки, сердечную мышцу, под эндокард и т.д.). Происходит сгущение крови, при котором возрастает ее вязкость. Смерть наступает на высоте сгущения крови.**

**Уже в ближайшие часы после воздействия в крови увеличивается количество эритроцитов, гемоглобина; через 4 - 6 часов эти изменения достигают максимума. В начальном периоде интоксикации развивается лейкоцитоз, который в тяжелых случаях перерастает в лейкопению. Таким образом, для резорбтивного действия люизита характерными являются сосудистые расстройства, а также дегенеративные изменения со стороны клеток нервной системы и паренхиматозных**

# Мероприятия медицинской защиты при поражениях ОВТВ кожно-резорбтивного действия

## *Специальные санитарно-гигиенические мероприятия:*

- использование индивидуальных технических средств защиты (средства защиты кожи; средства защиты органов дыхания) в зоне химического заражения;
- участие медицинской службы в проведении химической разведки в очаге заражения, проведение экспертизы воды и продовольствия на зараженность ОВТВ;
- запрет на использование воды и продовольствия из непроверенных источников;
- Обучение правилам поведения на зараженной местности.

## *Специальные профилактические медицинские мероприятия:*

- проведение частичной санитарной обработки (использование ИПП) в зоне химического заражения;
- проведение санитарной обработки пораженных на передовых этапах медицинской эвакуации.

## **Специальные лечебные мероприятия:**

- своевременное выявление пораженных;
- оказания первой, доврачебной и первой медицинской помощи пострадавшим ;
- подготовка и проведение эвакуации .

### **Медицинские средства защиты и порядок их использования.**

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.

В случае попадания иприта в желудок необходимо вызвать рвоту и промыть желудок. Хорошие результаты дает промывание желудка 0,05% раствором марганцевокислого калия. Целесообразно ввести в желудок активированный уголь (25 г угля на 100 мл воды).

Для уменьшения явлений общерезорбтивного действия ядов рекомендуют внутривенное введение 30% раствора гипосульфита натрия в количестве 10 - 15 мл. При явлениях возбуждения центральной нервной системы рекомендуют седативные средства.

*Средства, применяемые при отравлениях мышьяксодержащими веществами, представлены препаратами трех групп:*

1. Препараты для обезвреживания мышьяка, не всосавшегося во внутренние среды организма, на поверхности кожи, слизистой глаз, в просвете желудочно-кишечного тракта;
2. Лечебные антидоты;
3. Средства симптоматической и патогенетической помощи пострадавшим.

*Средства для обезвреживания ОВ на покровных тканях.*

При попадании капельно-жидкого ОВ на кожу или одежду в первые 5-10 мин производят частичную санитарную обработку с помощью содержимого индивидуального противохимического пакета

**Для ослабления поражений кожи люизитом в виде мази применяют комплексообразователи из группы дитиолов: 3,5% или 5% мазь 2,3-димеркаптопропанола под названием “дикаптол” или 30% мазь унитиола.**

**При поражении глаз люизитом необходимо промыть глаз водой либо 0,25% раствором хлорамина и ввести в конъюнктивальный мешок на 1 - 2 минуты 30% мазь унитиола (затем глаз опять промыть).**

**При поражении слизистых оболочек дыхательных путей необходимо провести обмывание слизистой растворами 0,05%  $\text{KMnO}_4$ , 0,25 - 1% хлорамина.**

**При попадании соединений мышьяка с зараженной водой или пищей необходимо обильно промыть желудок и пищевод раствором марганцовокислого калия (0,05% раствор). После этого следует назначить внутрь 5 мл 5% раствора унитиола.**

# Заключение

В соответствии с Конвенцией о запрещении химического оружия (1993) запасы сернистого и азотистого иприта, странами, имеющими вещества на снабжении армий, должны быть уничтожены. Однако опасность поражения людей этими соединениями или их аналогами сохраняется. В настоящее время они производятся в большом количестве и достаточно широко применяются в клинической практике. Многочисленные серу-, азот- и кислородсодержащие органические соединения с близким механизмом токсического действия широко используют в промышленности (этиленимин, этиленоксид и т.д.) Широкое применение алкилирующих агентов в хозяйственной деятельности, их доступность, делают возможным применение веществ с террористическими целями.

# Последствия поражения и притом (Первая мировая война)



# Эритема при поражении ипритом



# Пузыри при капельном поражении ипритом



# Язвы при поражении ипритом





# Поражение кожи капельно-жидким сернистым ипритом



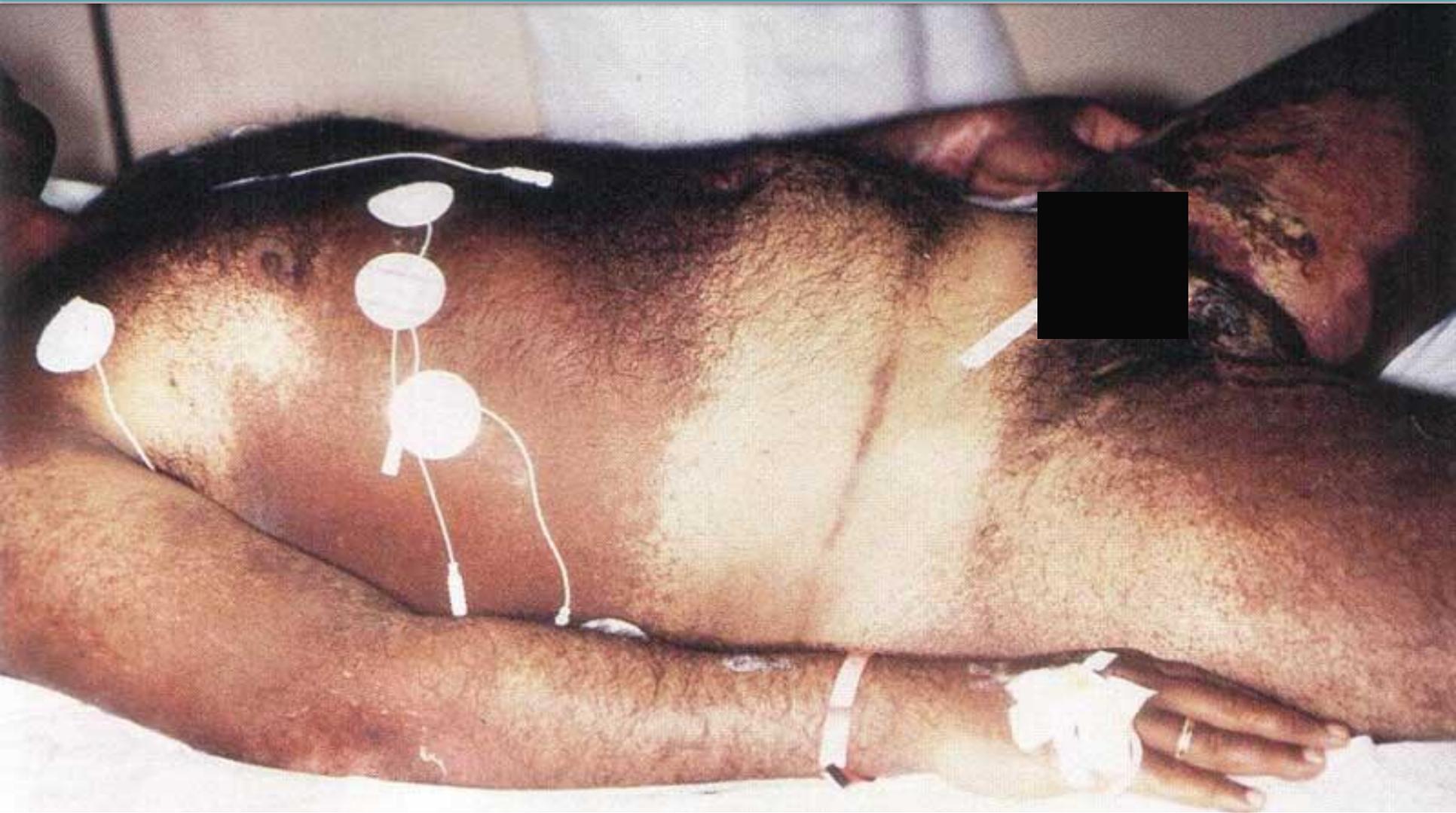
## Поражение парами иприта:



Распространенная меланодерма лица, грудной клетки, щадящая боковые поверхности туловища и, с образованием пузырей в подмышечной области

Prof.Ch.Bismuth, Université Paris VII, Réanimation Toxicologique, Hôpital Fernand Widal, Paris, France, 1998

# Поражение параами иприта (Mustard): Ирано-Иракский конфликт



Распространенная меланодерма лица, грудной клетки, щадящая переднюю брюшную стенку (кроме линии пояса), с образованием пузырей в паховой области

Prof.Ch.Bismuth, Université Paris VII, Réanimation Toxicologique, Hôpital Fernand Widal, Paris, France, 1998

# Иприт. Поражение в области спины



# Поражение ипритом глаз

Острое



Хроническое



# Поражение кожи ипритом

90 день

12 лет



# Поражение кожи ипритом

10 день

20 день

50 день

12 лет



# Эриматозно-булезный дерматит от воздействия щелочи с примесями продуктов разложения люизита (10 день)

