

Кировская
государственная медицинская академия

Предмет и задачи ТОКСИКОЛОГИИ

кафедра
«Мобилизационной подготовки здравоохранения и
медицины катастроф»

Литература:

- Лужников Е.А. Клиническая токсикология - М.: МИА, 2008г.
- Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита. Под ред. С. Куценко. Спб., 2004.
- И.С. Бадюгин Экстремальная токсикология. - М.: «ГЭОТАР-Медиа» 2006.
- Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цибулькин Э. К., Неженцев М.В. Клиническая токсикология детей и подростков.-С.-Пб.: Интермедика, 1998.

■ Введение.

- В настоящее время человечеству известно около 10 миллионов химических соединений. Из них более 40 тысяч широко используются в быту, медицине, на производстве и в сельском хозяйстве.
- Этот перечень продолжает из года в год увеличиваться (по некоторым данным примерно на 1000 наименований ежегодно). Большая часть изученных соединений при определенных обстоятельствах может причинить “серьезный вред здоровью”.
- Даже на уровне отдельного организма это не только острые, подострые, хронические интоксикации (болезни химической этиологии), но и химический канцерогенез, нарушения репродуктивных функций, явление эмбриотоксичности, тератогенез, снижение иммунитета, аллергияция организма, многообразные астенические состояния и т.д.

Учебный вопрос № 1.

Предмет и задачи токсикологии

- Общепринятого определения предмета токсикологии в настоящее время не существует.
- Самым простым является, непосредственно вытекающее из названия науки: *toxicon* - яд, *logos* - наука. Токсикология - наука о ядах и интоксикациях (отравлениях).
- “Энциклопедический словарь медицинских терминов” (1982) дает развернутое определение: **“Токсикология - область медицины, изучающая физические, химические свойства ядов (вредных и отравляющих веществ), механизмы их действия на организм человека и разрабатывающая методы диагностики, лечения и профилактики отравлений”**.

Еще в начале XIX века основоположник научной токсикологии Матео Жозе Бонавентура Орфила (1814) писал:

“Яд - вещество, которое в малом количестве, будучи приведенным в соприкосновение с живым организмом, разрушает здоровье или уничтожает жизнь”.

Однако, что считать малым количеством? Ответ на этот вопрос носит весьма субъективный характер. (несколько нанограмм ботулотоксина или **самым распространенным “ядом” современности является этиловый спирт и его суррогаты, вызывающие отравление при поступлении в организм в количестве десятков и сотен грамм.**

- В наиболее категоричной форме эта мысль выражена еще в XIX веке известным французским судебным медиком Тардье: **“Ядов в научном смысле слова нет”**.
- Накопленные человечеством знания привели к пониманию того, что ***практически любое химическое вещество, в зависимости от действующего количества, может быть либо безразличным, либо полезным, либо вредным для организма (т.е. выступать в качестве яда).***
- Впервые на это указал еще в XV веке известный врач и химик Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм (Парацельс): **“Все есть яд. Ничто не лишено ядовитости. И только доза отличает яд от лекарства”**.

- Хотя ядов в научном смысле слова нет, практически всем веществам окружающего нас мира присуща **токсичность**:
- т.е. способность, действуя на организм в определенных дозах и концентрациях, нарушать дееспособность, вызывать заболевания или даже смерть (или, в более общей форме - действуя на биологические системы, вызывать их повреждение или гибель). **Изучение и оценка токсичности различных веществ составляет предмет науки токсикологии.**
- Действие веществ, приводящее к нарушению функций биологических систем, называется токсическим.

Предметом изучения науки

ТОКСИКОЛОГИИ являются -

токсичность химических веществ и

токсический процесс,

развивающийся в биосистемах.

Токсическим процессом называется -

формирование и развитие реакций

биосистемы на действие токсиканта,

приводящее к ее повреждению

(нарушению функций,

жизнеспособности) или гибели.

- В токсикологии используют и другие термины, характеризующие химические вещества, как потенциальную или реализовавшуюся причину повреждения биологических систем.
- ***Токсикант*** - более широкое, чем яд, понятие, употребляющееся для обозначения веществ, **вызвавших не только интоксикацию, но провоцирующих и другие формы токсического процесса, и не только организма, но и биологических систем иного уровня организации (клетки, популяции).**

Химические вещества могут оказывать токсическое действие при взаимодействии с любым видом животных и растительных организмов на любом уровне организации :

- **клеточном,**
- **тканевом,**
- **органоном,**
- **организменном,**
- **популяционном,**
- **биоценологическом.**

- **Отравляющее вещество** - химический агент, предназначенный для применения в качестве оружия в ходе ведения **боевых действий**.
- **Токсин** - как правило, высокотоксичное вещество бактериального, животного, растительного происхождения.
- **Ксенобиотик** - чужеродное (не участвующее в пластическом или энергетическом обмене организма со средой) вещество, попавшее во внутренние среды организма.

Классификация химических веществ, оценка их опасности для человека.

Классификации токсикантов на основе особенностей химического строения:

По происхождению

1. Токсиканты естественного происхождения:

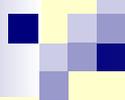
- Биологического происхождения
- Бактериальные токсины
- Растительные яды
- Яды животного происхождения

2. Небиологического происхождения

- **Неорганические соединения.**

3. Органические соединения

- **Синтетические токсиканты (огромное количество веществ с различным строением)**



2. По способу использования человеком

1. Ингредиенты химического синтеза и специальных видов производств
2. Пестициды
3. Лекарства и косметика
4. Пищевые добавки
5. Топлива и масла
6. Растворители, красители, клеи
7. Побочные продукты химического синтеза, примеси и отходы

3. По условиям воздействия

1. Профессиональные (производственные) токсиканты
2. Бытовые токсиканты
3. Вредные привычки и пристрастия (табак, алкоголь, наркотические средства, лекарства и т.д.)
4. Загрязнители окружающей среды (воздуха, воды, почвы, продовольствия)
5. Поражающие факторы при специальных условиях воздействия:
 - Аварийно-катастрофального происхождения
 - **Боевые отравляющие вещества и диверсионные агенты**

Бактериальные токсины

В настоящее время выделены и изучены более 150 токсинов.

Это, прежде всего, **ботулотоксин, холерные токсины, тетанотоксин, стафилококковые токсины, дифтерийные токсины** и т.д.

Ботулотоксин и стафилококковый токсины рассматривались как возможные боевые отравляющие вещества.

Бактерии могут продуцировать и токсические вещества относительно простого строения. Среди них **формальдегид, ацетальдегид, бутанол** и т. д.

■ Микотоксины

- К таковым относятся, в частности, некоторые эрготоксины, продуцируемые грибами группы *Claviceps* (спорынья, маточные рожки), афлатоксины (В1, В2, G1, G2) и близкие им соединения, выделяемые грибами группы *Aspergillus*, трихотеценовые микотоксины (более 40 наименований), продуцируемые несколькими родами грибов, преимущественно *Fusarium*, охратоксины (В, С), патулин и др.
- Одним из известнейших производных эрготина, продуцируемого спорыньей, является диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК) - выраженный галлюциноген.

- Многие высшие грибы также продуцируют токсические вещества.
- Наиболее опасными являются **аманитин и фаллоидин, содержащиеся в бледной поганке**, и при случайном использовании в пищу гриба, вызывающие поражение печени и почек.
- Другими известными токсикантами являются вещества, синтезирующиеся **мускарин, гиромитрин, иботеновая кислота и др.**
- отдельными видами высших грибов, обладают выраженной галлюциногенной активностью, например **псилоцин, псилоцибин, мускарин и др.**

Токсины высших растений

- **Среди них: алкалоиды, органические кислоты, терпеноиды, липиды, гликозиды, сапонины, флавоноиды, кумарины, антрахиноны и др.**

Основные группы алкалоидов, продуцируемые растениями

Важнейшие представители:

- Никотин - Табак
- Лобелин - Лобелия
- Гиосциамин - Белена
- Скополамин - Скополия
- Платифиллин – Крестовник
- Морфин - мак
- Галантамин - Подснежник
- Кофеин – Чай, Кофе
- Кодеин, морфин - Мак
- соланин - Картофель
- Эфедрин - Эфедра

Токсины животных (зоотоксины)

Они вводятся в организм жертвы с помощью специального аппарата (жала, зубов, игл и т.д.).

Высокотоксичные соединения обнаружены в тканях некоторых насекомых, моллюсков, рыб и земноводных.

Отдельные представители (**сакситоксин, тетродотоксин, батрахотоксин, буфотенин и др.**).

Буфотенин - известный галлюциноген.

Неорганические соединения естественного происхождения

Наибольшее токсикологическое значение имеют **ртуть, кадмий, хром, мышьяк, свинец, бериллий, цинк, медь, таллий и др.**

В группу газообразных токсикантов входят: монооксид и диоксид углерода (CO , CO_2), сероводород (H_2S), оксиды азота (N_xO_y), озон (O_3), оксиды серы (S_xO_y) и др.

Органические соединения естественного происхождения

- Основными природными источниками органических соединений являются залежи угля, нефти, вулканическая деятельность.
- Токсикологическое значение среди представителей группы имеют полициклические ароматические углеводороды (ПАУ). Эти вещества также выделяются при неполном сгорании органических материалов и обнаруживаются в дыме при горении **древесины, угля, нефти, табака, а также в каменноугольной смоле и жареной пище.**
- Поскольку некоторые из ПАУ являются канцерогенами, они рассматриваются как **опасные экотоксиканты.**

Интоксикация (отравление)

- Из всех форм проявления токсического процесса наиболее изученной и значимой для врача является интоксикация.
- *1. В зависимости от продолжительности взаимодействия химического вещества и организма интоксикации могут быть острыми, подострыми и хроническими.*

Острой называется интоксикация, развивающаяся в результате однократного или повторного действия веществ в течение ограниченного периода времени (**как правило, до нескольких суток**).

Подострой называется интоксикация, развивающаяся в результате непрерывного или прерываемого во времени (интермиттирующего) действия токсиканта продолжительностью до 90 суток.

Хронической называется интоксикация, развивающаяся в результате продолжительного (иногда годы) действия токсиканта.

2. Периоды интоксикации.

Как правило, в течение любой интоксикации можно выделить четыре основных периода:

- **период контакта с веществом,**
- **скрытый период,**
- **период разгара заболевания,**
- **период выздоровления.**
- **Иногда особо выделяют период осложнений.**

- 3. В зависимости от локализации патологического процесса проявления интоксикации могут быть местными и общими.
- **Местными** называется проявления, при которых патологический процесс развивается непосредственно на месте аппликации яда. Возможно местное поражение глаз, участков кожи, дыхательных путей и легких, различных областей желудочно-кишечного тракта.
- **Общими** называются проявления, при которых в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы организма, в том числе удаленные от места аппликации токсиканта.

Причинами общей интоксикации, как правило, являются:
**резорбция токсиканта во внутренние среды,
резорбция продуктов распада пораженных покровных тканей, рефлексорные механизмы.**

В большинстве случаев отравления носят смешанный характер, и сопровождаются признаками как местного, так и общего плана

- 4. В зависимости от *интенсивности воздействия* токсиканта интоксикация может быть:
- ***Тяжелая интоксикация*** – состояние, угрожающее жизни. ***Крайняя форма тяжелой интоксикации*** - смертельное отравление.
- ***Интоксикация средней степени тяжести*** - болезнь, при которой возможно длительное течение, развитие осложнений, необратимые повреждение органов и систем, приводящее к инвалидизации или обезображиванию пострадавшего.
- ***Легкая интоксикация*** - заканчивается полным выздоровлением в течение нескольких суток.
- ***Транзиторные токсические реакции*** наиболее часто развиваются вследствие раздражающего и седативно-гипнотического действия токсикантов.

Специальные токсические процессы

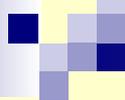
Прежде всего, химический
**канцерогенез, тератогенез,
нарушение репродуктивных
функций и т.д.**

Процессы, формирующиеся по пороговому принципу: 1. причинно-следственная связь между фактом действия вещества и развитием процесса носит **безусловный характер**: при действии веществ в дозах ниже определенных уровней токсический процесс не развивается; при достижении определенной дозы процесс развивается **непрерывно**;

Процессы, развивающиеся по беспороговому принципу, характеризующиеся следующими особенностями:

- **причинно-следственные связи между фактом действия вещества и развитием процесса носят вероятностный характер: вероятность формирования эффекта сохраняется при действии на организм **даже одной молекулы токсиканта**, вместе с тем у отдельных экспонированных организмов процесс может не развиваться не смотря на воздействие в дозах, близких смертельным;**

- В материалах, опубликованных Международной Ассоциацией Исследований Рака (МАИР), содержится указание на более чем **60 вероятных** и **150 возможных веществ**, факторов и производств, контакт с которыми сопряжен с реальным риском развития новообразований.

- 
- Бензидин- рак мочевого пузыря
 - Бензол – кроветворение
 - Винилхлорид – печень
 - Мышьяк – легкие, кожа
 - Нафталин – мочевого пузыря
 - Диоксин (ТХДД) – лимфоидная ткань
 - Хром – легкие
 - Асбест, сажа – легкие, кожа
 - Канцероген № 1 – табачный дым (доступность) и т.д.

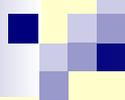
Токсикокинетика

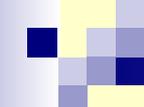
Токсикокинетика - раздел токсикологии, в рамках которого изучаются закономерности:

- **резорбции,**
- **распределения,**
- **биотрансформации ксенобиотиков в организме,**
- **элиминации .**

- **Конвекция** - механическое “перемешивание” среды, приводящее к уравниванию концентрации ксенобиотика, растворенного в ней.
- **Растворение** - накопление вещества в жидкой фазе (растворителе) в молекулярной или ионизированной форме вещества (в поте, жировой смазке кожи, желудочном или кишечном соке и т.д.).
- **Диффузия** - перемещение массы вещества в среде в соответствии с градиентом концентрации, осуществляемое вследствие хаотического движения молекул. Физиологически значимые диффузионные процессы осуществляются на небольшие расстояния - от нескольких микрон до миллиметра. (для диффузии на расстояние 1 мкм потребуется время 2-10 с, для 1 мм - 100 с, для 10 мм - 10000 с, т.е. три часа). Поэтому за счет диффузии в организме осуществляется, преодоление веществами различного рода

- **Фильтрация** - движение растворенного вещества вместе с растворителем через пористые мембраны под действием гидростатического давления.
- **Осмоз** - процесс перемещения растворителя через мембрану, не проницаемую для растворенного вещества, в сторону более высокой концентрации последнего, под влиянием силы осмотического давления. Осмотическое давление раствора пропорционально количеству частиц растворенного вещества.

- 
- К числу *важнейших свойств вещества*, определяющих его токсикокинетику, относятся –
 - агрегатное состояние:
твердое, жидкое и газообразное состояние.
 - коэффициент распределения в системе “масло/вода”.



■ - размер молекулы.

■ Чем больше молекула, тем меньше скорость ее диффузии, тем в большей степени затруднены процессы фильтрации и т.д.

- наличие заряда в молекуле.

Заряженные молекулы (ионы) плохо проникают через ионные каналы, не проникают через липидные мембраны, не растворяются в липидной фазе клеток и тканей.

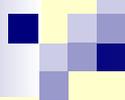
Пример: ионы Fe^{+2} - всасываются в желудочно-кишечном тракте, а Fe^{+3} - нет;



химические свойства.

Влияют на сродство токсикантов к структурным элементам клеток различных тканей и органов.

- **величина константы диссоциации солей, слабых кислот и оснований.**



- **толщина и суммарная площадь барьеров:**

Чем тоньше барьер и чем больше площадь его поверхности, **тем большее количество вещества может через него пройти в единицу времени.**

Площадь “всасывающих” поверхностей тела человека, м²:

- Кожа - 1,2 - 2
- Полость рта - 0,02
- Желудок - 0,1 - 0,2
- Тонкий кишечник - 100
- Толстый кишечник - 0,5 - 1,0
- Прямая кишка - 0,04 - 0,07
- Полость носа - 0,01
- Легкие - 70

Резорбция

- **Резорбция** - это процесс проникновения вещества из внешней среды в кровяное или лимфатическое русло организма.
- Основными структурами, участвующими в резорбции токсикантов, являются:
 - легкие (ингаляционное воздействие),
 - кожа (трансдермальное воздействие),
 - желудочно-кишечный тракт (энтеральное воздействие, пероральная интоксикация).

■ Ингаляционное поступление

Скорость перехода газа (пара) из вдыхаемого воздуха в кровь тем выше, чем больше градиент концентрации в системе воздух-кровь.

Усиление легочной вентиляции увеличивает диффузию газа (пара)

Резорбция в дыхательной системе **аэрозоля** является функцией количества вещества, адсорбировавшегося на поверхности легких и дыхательных путей и **зависит от концентрации аэрозоля, размера его частиц, частоты и глубины дыхания.**

Поступление через кожу

- Морфология, биохимия кожи препятствуют резорбции большинства токсикантов.
- Для водорастворимых веществ кожа представляет **непреодолимый барьер**.
- Проницаемостью кожные покровы обладают для веществ, хорошо растворимых **в липидах** (например – тетраэтилсвинец, ФОС и т.д.).
- Возможны два способа прохождения токсиканта через кожу: трансэпидермальный (**через клетки эпидермиса**) и трансфолликулярный (**через волосяные фолликулы**).

- Помимо способности растворяться в липидах, на скорость резорбции веществ через кожу влияет: **агрегатное состояние, дисперсность (размер частиц аэрозолей), площадь и область кожных покровов, на которую нанесен токсикант, интенсивность кровотока в кожных покровах.**
- Механические повреждения, мацерация кожи, раздражение, сопровождающиеся усилением кровотока, **усиливают** процесс резорбции токсикантов.

Поступление через ЖКТ

- Энтеральная резорбция предполагает хотя бы минимальную растворимость токсиканта в содержимом ЖКТ.
- Слизистая желудочно-кишечного тракта в силу особенностей строения приспособлена для быстрой резорбции веществ.
- Поскольку сосудистая сеть желудочно-кишечного тракта развита хорошо, **резорбция здесь не лимитирована фактором кровоснабжения.**

- **Депонирование** - это накопление и длительное сохранение химического вещества в относительно высокой концентрации в одном или нескольких органах (или тканях).
- Порой депонирование не сопровождается повреждением биологически значимых молекул-мишеней (токсический процесс не формируется).
- Ряд токсикантов депонируется в тканях настолько прочно, что выведение их из организма практически невозможно. Например, период полуэлиминации кадмия и диоксинов из организма человека составляет более 20 лет.

Заключение

В настоящее время постулируется тезис: "Ни одно вещество не может быть признано абсолютно безопасным даже в диапазоне действия малых доз и концентраций, если в ходе экспериментов, или иным образом, установлено, что оно вызывает рак у человека или животных" (концепция беспороговости действия).

Так как в ходе эпидемиологических исследований не представляется возможным установить количественные параметры зависимости "доза-эффект", этим методом характеристики риска развития опухолей при различных дозовых нагрузках найдены быть не могут.













Лечение гемолиза.

- Гипертонический (10-20%) раствор глюкозы и 4% гидрокарбонат, *форсированный диурез:*
- мочевины, маннитола (1-2 г на 1 кг массы тела)
- или лазикса (при гемолизе легкой степени — 60-80 мг, средней тяжести — 100-120 мг, при тяжелом гемолизе — более 200 мг одномоментно).

При тяжелом гемолизе:

- до 500 мл 4% раствора *гидрокарбоната натрия*, который при ранних сроках введения нейтрализует водородные ионы в крови, препятствуя их проникновению в печень;
- 400-800 мл 5-10% раствора глюкозы;
- 400-800 мл реополиглюкина;
- при склонности к снижению артериального давления — полиглюкин; гемодез, эуфиллин, кортикостероидные гормоны, гепарин, витамины группы В, карбоксилаза.
- Общее количество жидкости колеблется от 1000 мл/сут при компенсированном экзотоксическом шоке до 2500-3000 мл/сут — при декомпенсированном шоке.

Лечение токсической коагулопатии.

Лечение проводят с применением антикоагулянта прямого действия — гепарина.

Его целесообразно использовать еще до развития выраженного синдрома токсической коагулопатии.

Лечение нарушений дыхания.

- При химическом ожоге верхних дыхательных путей, проявляющемся синдромом механической асфиксии, **показана трахеостомия.**
- **антибиотики** в зависимости от бактериальной чувствительности,
- **ультрафиолетовое облучение крови** (6-8 сеансов через сутки).

Диетотерапия.

диетическое дробное (5-6 раз в сутки объемом 100-150 мл) питание.

- При легком ожоге в 1-ю неделю назначают диету № 1а по Певзнеру,
- во 2 нед. — диету № 1.
- При ожоге желудка средней тяжести первые 2 нед. назначают диету № 1а,
- в 3-ю неделю — 1б,
- после выписки (на 15-20-е сутки) диету № 1 на 2-3 нед.
- При тяжелом ожоге в первые дни обычно глотание нарушено, в связи с чем проводится парентеральное или энтеральное зондовое питание.

ОТРАВЛЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЯМИ

- Отравления **перекисью водорода** **составляют около 5%** всех отравлений прижигающими жидкостями. Летальная доза пергидроля **50-100 мл.**
- Основной путь поступления в организм — пероральный.
- Является сильным окислителем.
- Наиболее токсичными свойствами обладает **пергидроль.**

- **Перекись водорода вызывает выраженные деструктивные изменения стенки пищеварительного тракта, которые по характеру приближаются к действию щелочей.**
- **Глубокие повреждения слизистого, подслизистого, иногда мышечного слоев с нарушением целостности сосудистой стенки создают условия для проникновения газообразного кислорода в сосудистое русло, с последующим развитием газовой эмболии сосудов мозга, сердца.**

- При отравлении перекисью водорода развивается **ожоговая болезнь** со свойственными ей основными патологическими синдромами.
- **Лечение отравлений перекисью водорода имеет те же особенности, что и при отравлении кислотами и щелочами.**
- При развитии газовой эмболии мозга показана **ГБО**.

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

- Среди причин отравления преобладают случайные, однако у пациентов старшего возраста (чаще девочек) отмечаются **суицидальные попытки.**
- Преимущественно имеет место отравление **уксусной кислотой и кристаллами $KMnO_4$** , а также препаратами бытовой химии: **моющими, чистящими, отбеливающими веществами**, прием которых сопровождается **химическим ожогом слизистой пищевода и желудка.**

Клиническая картина отравлений прижигающими жидкостями у детей имеет ряд особенностей:

- В короткий промежуток времени после отравления развивается болевой синдром, появляется осиплость голоса, саливация и затрудненное глотание.
- Отсутствие ожога слизистой ротоглотки не означает, что нет ожога слизистой пищевода и желудка.
- Для отравления уксусной кислотой характерной локализацией ожога является слизистая ротоглотки, пищевода и желудка, тогда как при отравлении кристаллами $KMnO_4$ чаще поражается ротоглотка, реже пищевод и в единичных случаях — желудок.

- В первые сутки после приема прижигающих жидкостей возникают трудности проведения фиброгастроскопии **из-за быстро развивающегося отека слизистой глотки, что усложняет оценку степени химического ожога.**
- В связи с этим у детей рекомендуется осуществлять эту процедуру **на 5-7-е сутки.**

- Распространенным способом лечения рубцовых сужений пищевода у детей остается бужирование.

Есть эндоскопические критерии,
позволяющие у определенной группы
больных прогнозировать благоприятный
исход эзофагита при ожоге 2-й степени
и **избавить их от напрасного**
бужирования.

- Этими критериями являются:
отсутствие циркулярных наложений,
ригидности стенок пищевода, грубых
грануляций, при снятии которых
слизистая оболочка обильно
кровоточит.

Это позволяет отказаться от раннего профилактического бужирования, применяемого при 3-й степени химического ожога пищевода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Уксусная кислота широко применяется в кожевенной и текстильной промышленности, служит исходным продуктом в производстве некоторых органических красителей, пластически масс, гербицидов, химических реактивов, душистых веществ, лекарственных средств, используется как растворитель различных органических соединений.
- Самое широкое распространение уксусная кислота получила в быту в качестве пищевого продукта, выпускаемого пищевой промышленностью в виде уксусной эссенции (70% уксусной кислоты) и столового уксуса (6-9% водный раствор уксусной)
- Медицинская служба выступает за прекращение продажи 70 % уксусной кислоты в розничной сети.