

***« Особенности поражения  
АОХВ с преимущественно  
цитотоксическим действием »***

# Учебные вопросы:

- 1. Физико-химические и токсические свойства диоксина, бромметила, хлорметила, йодметила, этиленоксида, диметилсульфата и др.**
- 2. Механизм токсического действия и патогенез интоксикации.**
- 3. Клиника поражений.**
- 4. Первая помощь и основные принципы лечения.**

**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.

Существуют вещества, цитотоксическое действие которых, обусловлено прямой атакой ксенобиотика на структурные элементы клетки и является основным в профиле вызываемого ими токсического процесса. Такие вещества можно отнести к группе цитотоксикантов.

# К числу наиболее токсичных представителей цитотоксикантов относятся:

1. **Металлы:** мышьяк, ртуть и др.
2. **Элементарноорганические соединения:**
  - сероорганические соединения (галогенированные тиоэфиры: сернистый иприт);
  - азоторганические соединения (галогенированные алифатические амины и некоторые аминосоединения жирного ряда: азотистый иприт, этиленимин);
  - мышьякорганические соединения (галогенированные алифатические арсины: люизит);
  - органические окиси и перекиси (этиленоксид) и др.
3. **Галогенированные полициклические ароматические углеводороды:** галогенированные диоксины, галогенированные бензофураны, галогенированные бифенилы и др.
4. **Сложные гетероциклические соединения:** афлатоксины, трихотеценовые микотоксины, аманитин и др.
5. **Белковые токсины:** рицин и др.

## **Общим в действии АОХВ этой группы 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. Вместе с тем поражения различными токсикантами имеют и свою специфику, обусловленную особенностями основного механизма их токсического действия.

# Классификация

## АХОВ с преимущественно цитотоксическим действием

1. **Метаболические яды с алкилирующей активностью (бромметил, йодметил, хлорметил и этиленоксид);**
2. **АХОВ, извращающие обмен веществ (диоксин).**
3. **Диметилсульфат, метилхлорид, ртуть и мышьякорганические соединения, галогенированные полициклические соединения и др.**

**Для отравлений, вызываемых веществами преимущественно цитотоксического действия, характерны продолжительный скрытый период (часы – сутки), медленное развитие интоксикации (дни – недели). В основе патологии нарушения обмена веществ, функции печени, почек, системы крови, реже ЦНС.**

**Физико-химические и**  
**токсические свойства**



# Бромистый метил (метилбромид)

- Газ с запахом эфира. Температура кипения  $4^{\circ}\text{C}$ , затвердевания — минус  $93,7^{\circ}\text{C}$ , в 3,5 раз тяжелее воздуха. В капельно-жидком состоянии проникает через резиновые перчатки, сапоги. При температуре  $20^{\circ}\text{C}$  в 1 объеме воды растворяется 3 объема метилбромида. При высокой температуре разлагается с образованием токсичных продуктов. В смеси с кислородом взрывоопасен.
- Агрегатное состояние в очаге: газ, аэрозоль, жидкость.
- Обладает местным и резорбтивным действием. Резорбция возможна при ингаляции.
- При вдыхании метилбромида в высоких концентрациях развиваются явления раздражения глаз и верхних дыхательных путей. Действие жидкого метилбромида на кожу приводит к эритематозной, реже к буллезной формам дерматита. Заживление наступает через 1–2 нед. с шелушением и гиперпигментацией.

- Поражающая токсодоза метилбромида 35 г·мин/м<sup>3</sup>.**
- В наиболее легких случаях интоксикации возникают головная боль, головокружение, сонливость, апатия, легкий тремор. При утяжелении состояния отмечаются боли в ногах, онемение конечностей, расстройство координации движения и речи, приступы психомоторного возбуждения, галлюцинации, умственная скованность, поражения почек.**
- В крайне тяжелых случаях развиваются судорожный синдром, тризм жевательной мускулатуры, затем кома. В этом периоде рефлексы угнетены, зрачки расширены, дыхание глубокое, аритмичное. Бессознательное состояние может сохраняться в течение нескольких суток. Нередко на этом фоне развиваются токсический отек легких, острая почечная недостаточность. По выходе из состояния комы – нистагм, расстройство речи, слуха, чувствительности.**

- Для поражения бромистым метилом характерно наличие периода относительного благополучия продолжительностью до нескольких недель между острой фазой и «второй волной» интоксикации, являющейся проявлением органического поражения ЦНС.
- Механизм резорбтивного действия: образование в ходе метаболизма метанола, формальдегида, муравьиной кислоты, нарушение синтеза метионина, холина, серотонина, алкилирование нуклеиновых кислот, ферментов, содержащих SH-группы, активация свободнорадикальных процессов окисления.
- Последствия перенесенной интоксикации: астенизация, нарушение памяти, эмоциональная лабильность, ослабление остроты зрения, атаксия.
- Для защиты органов дыхания требуются специальные фильтрующие или изолирующие противогазы.
- **Средств специфической профилактики и терапии нет.**

# Физико-химические свойства бромметил, хлорметил и йодметил

- Газы со своеобразным запахом эфира;
- При  $t = 4^{\circ}\text{C}$  сгущается в жидкость;
- Значительного тяжелее воздуха;
- Применяется в химической промышленности как реагенты для метилирования, как хладоагенты в холодильных установках, огнетушителях;
- Обладают как местным, так и общерезорбтивным действием;
- Наиболее частой причиной отравления является **ингаляционное** поступление токсикантов в организм. Однако известны тяжелые отравления при проникновении их через неповрежденную кожу.

# **Физико-химические свойства этиленоксида**

- **Бесцветная жидкость с неприятным сладковатым запахом;**
- **Температура кипения  $10,7^{\circ}\text{C}$ , пары тяжелее воздуха;**
- **С воздухом образует взрывчатую смесь;**
- **Является мутагеном, обладает выраженным местным и общерезорбтивным действием;**
- **Смертельной для человека является ингаляция, в течении нескольких часов в концентрации  $0,1 \text{ г/м}^3$  при концентрации  $0,01 \text{ г/м}^3$  наблюдается изменение световой чувствительности глаз, а раздражение конъюнктивы ощущается при концентрации  $0,1 \text{ мг/м}^3$  .**

# **Физико-химические свойства диоксина**

- **Белое кристаллическое вещество;**
- **Температура плавления –305-307<sup>0</sup>С;**
- **Нерастворим в воде, хорошо растворяются в органических растворителях;**
- **Химически инертен, поэтому он долго сохраняется на местности;**
- **Вещество оказывает токсическое действие при ингаляции в виде пыли или аэрозоля, через ЖКТ и кожные покровы;**
- **Дозы вызывающие одинаковый эффект при различных путях поступления, примерно равны. Смертельная доза составляет около 70 мг/кг;**
- **Отличается высокой липофильностью. Способность к испарению крайне низка. Вещество отличается необычайной стойкостью, накапливается в объектах внешней среды, организмах животных, передается по пищевым цепям. Во внешней среде диоксины абсорбируются на органических, пылевых и аэрозольных частицах, разносятся воздушными потоками, поступают в водные экосистемы.**

**Значительная часть диоксинов кумулируется в тканях богатых липидами и прежде всего в жировой. Даже через 15 лет после окончания химической войны содержание диоксина в жировой ткани жителей ряда районов Вьетнама было в 3-4 раза выше, чем у жителей Европы и США.**

**Диоксин обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием. Так, у жителей Южного Вьетнама, проживающих на зараженных территориях, частота самопроизвольных абортов возросла в 2,2-2,9 раз, частота врожденных пороков развития - в 12,7 раз.**

**Специалистами МАИР (международная ассоциация исследований рака) диоксин отнесен к числу соединений, канцерогенных для человека.**

# **Механизм действия**

- **После поступления в кровь вещества распределяются в органах и тканях.**
- **Значительная часть токсикантов кумулируются в богатых липидами тканях и, прежде всего в жировой.**
- **В патологический процесс вовлекаются многие органы, но ведущим является нарушения со стороны ЦНС и паренхиматозных органов.**



# Механизма действия диоксина

- медленно метаболизируется в организме при участии цитохромов – Р-450- зависимых оксидаз.
- Период полувыведения у человека составляет 5-7 лет.

# Механизма действия диоксина

- Влияет на ДНК, не повреждая, а делая его химически податливым, более доступным для любых других белков.
- Диоксин сам по себе не вызывает болезней, а лишь способствует им:
  - стимулирует развитие рака,
  - терратогенное действие.

# Механизм действия бромметила, хлорметила и йодметила

**способность к алкилированию  
биологических субстратов и  
высокая свободнорадикальная  
способность**

## **Алкилированию подвергаются:**

- **нуклеиновые кислоты,**
- **активные центры ферментов, содержащие SH – группы (при этом инактивируются более 40 энзимов),**
- **рецепторы постсинаптических мембран.**

## **Нарушается синтез:**

- **метионина,**
- **холина,**
- **серотонина.**

**В процессе их метаболизма образуется:**

- метанол,**
- формальдегид,**
- муравьиная кислота.**

**Вещества, нарушающие  
энергетический обмен в тканях.**

## Свободные радикалы

- образующие в результате микросомального окисления ядов.
- атакуют ненасыщенные связи жирных кислот с образованием перекисных соединений.
- разрушаются липиды, являющиеся основой биологических мембран, повреждаются клеточные организмы и клетки гибнут.

# Цитостатическое действие ядов

- в наибольшей степени проявляются в органах с высокой активностью микросомальных ферментов (печень, почки, легкие и др.).
- Кроме того у этих веществ проявляются свойства наркотиков, разрушающий эффект кожно-нарывное действие.

# **Клиника поражений**



## **Клиника поражения бромметилом (хлорметилом, йодметилом)**

**При действии в форме жидкости или пара развиваются поражения кожных покровов с образованием стойких телеангиоэктазий. Обычно заживление наступает через 1-2 недели с шелушением и пигментацией.**

# Клиника поражения бромметилом (хлорметилом, йодметилом)

- При высоких концентрациях возможно сильное раздражение слизистых дыхательных путей.
- При длительной экспозиции нередко развивается токсический отёк лёгких (ТОЛ).

# Клиника поражения бромметилом (хлорметилом, йодметилом)

**Общерезорбтивное действие, в основном складывается из слабого наркотического, умеренного гепато - и нефротоксического и сильного нейротоксического компонентов.**

# **Тяжёлая степень поражения бромметилом (хлорметилом, йодметилом)**

**Первые симптомы появляются  
достаточно быстро:**

**вялость, головокружение, общая  
слабость, сонливость, преходящее  
двойное видение, головная боль,  
тошнота, рвота, расстройство  
равновесия.**

**Затем довольно быстро развивается  
подергивание отдельных групп  
мышц, судороги, тризмы, потеря  
сознания и кома.**

# **Тяжёлая степень поражения бромметилом (хлорметилом, йодметилом)**

**Подобное состояние может сохраняться от нескольких часов до нескольких суток. Нередко на этом фоне развиваются анурия, повышение артериального давления, ТОЛ.**

**Токсический отек легких, как правило, развивается в период от 12 часов до 23 суток с момента воздействия яда.**

# **Тяжёлая степень поражения бромметилом (хлорметилом, йодметилом)**

## **Осложнения:**

- нистагм,**
- расстройство речи,**
- слуха,**
- чувствительности.**

**Если смерть в этот период не наступила, то летальный исход возможен в более поздние сроки от уремии.**

# **Средняя степень поражения бромметилом (хлорметилом, йодметилом)**

**Характеризуется как  
токсическая энцефалопатия с  
преимущественным поражением  
экстрапирамидной системы.**

**Симптомы отравления: боли в  
ногах, онемение конечностей,  
расстройство координации  
движения и речи.**

## **Средняя степень поражения бромметилом (хлорметилом, йодметилом)**

**Наблюдаются приступы  
психологического возбуждения,  
галлюцинации, умственная  
скованность.**

**Типичны расстройства зрения,  
поражение почек с  
уремическими явлениями.**

**Осложнения – стойкие парезы.**



## **Лёгкая степень поражения бромметилом (хлорметилом, йодметилом)**

**Характерные симптомы:**

**головные боли,  
головокружение, рвота, тремор,  
сонливость, апатия. Иногда  
нейротоксические эффекты  
ядов развиваются спустя 6  
месяцев после воздействия  
вещества.**

## **Последствия поражения бромметилом (хлорметилом, йодметилом)**

**Выздоровление после острого отравления медленное с частыми рецидивами.**

**В течение многих лет наблюдается – шаткая походка, повышенная рефлексорная возбудимость, парезы периферических нервов.**

## **Последствия поражения бромметилом (хлорметилом, йодметилом)**

**Гиперкинезы иногда остаются в течение 10 лет после отравлений. Характерны психические нарушения, расстройство зрения, хронические пневмонии.**

## **Поражение кожных покровов этиленоксидом**

**Симптомы отравления  
появляются спустя 1-5 часов  
после контакта с веществом.**

**В легких случаях проявление  
дерматитов в виде эритем,  
которые исчезают спустя 6-12  
часов.**

## **Поражение кожных покровов этиленоксидом**

**Буллезный дерматит развивается уже при минутном контакте кожи с жидким этиленоксидом.**

**Более длительный контакт с веществом приводит к тяжелому, длительно не заживающему язвенно-некротическому поражению кожи.**

## **Ингаляционное поражение этиленоксидом**

**Возникает резкое раздражение верхних дыхательных путей, а также симптомы поражения легких (диспноэ, цианоз и др.).**

**В начальный период характерно наркотическое воздействие токсиканта, которое выражено и в период развития всех симптомов отравления.**

# **Ингаляционное поражение этиленоксидом**

- После вдыхания паров в течение 1 минуты возникает легкое сердцебиение, подергивание мышц, покраснение лица, позже головные боли, нистагм, понижение слуха.**
- Жалобы на: сильную головную боль, головокружение, неуверенность при ходьбе, затруднение речи, расстройство сна, боли в ногах, вялость, скованность.**

# **Ингаляционное поражение этиленоксидом**

**Отмечается вялая реакция  
зрачка на свет, монотонность  
речи, снижение или выпадение  
коленных и ахилловых  
рефлексов, потливость,  
повышенная возбудимость.**

**Интоксикация сопровождается  
поражением почек, печени.**



# Клиника поражения диоксином

**Интоксикация проявляется в довольно поздние сроки, которые могут исчисляться либо неделями, а порой даже и через несколько лет.**

**Характеризуется нарушением обмена веществ, кожными реакциями, поражениями эпителия ЖКТ и печени, атрофией лимфоидной ткани, нарушением функции нервной системы и эндокринных желез (щитовидной, поджелудочной и половых).**

# Клиника поражения диоксином

**Характерными признаками интоксикации являются отеки.**

**Жидкость накапливается в подкожной клетчатке сначала вокруг глаз, затем распространяется на лицо, шею, туловище.**

**Формируются терминальные отеки, в основном подкожной локализации, однако жидкость обнаруживается также в грудной, брюшной полостях, в полости перикарда. Иногда наблюдается умеренный отек легких.**

# **Клиника поражения диоксином**

**При не смертельных острых поражениях токсический процесс растягивается на многие месяцы, а иногда и годы.**

**За период диоксиновой болезни отравленные теряют в весе до 1/3 массы тела. Этому способствует выраженная анорексия, резкое сокращение потребления воды.**

**У отравленных легкой степени людей наиболее ранним и наиболее частым признаком поражения является трансформация клеток слюнных желез с формированием «хлоракне».**

# **Лёгкая степень поражения диоксином**

**Наиболее частым признаком поражения является поражение сальных желез с формированием угревидной сыпи. Нередко это единственный признак токсического воздействия диоксида.**

**Вначале на коже лица с нижней и наружной стороны глаз, а также на непокрытой волосами кожи, за ушами появляется мелкая сыпь и зуд. Затем волосяные фолликулы расширяются, их содержимое темнеет. Кожа носа и подбородка чаще остается неповрежденной.**

# **Тяжелая степень поражения диоксином**

**Появление сыпи на коже щек, лба, шеи, плеч, груди, спины. Процесс может продолжаться длительно, особенно в условиях хронического действия диоксида. Одной из причин развивающегося эффекта считают глубокие нарушения обмена липидов и жирорастворимых веществ у отравленных в частности витамина А.**

## **Тяжелая степень поражения диоксином**

**Развивается чешуйчатая метаплазия кератиноцитов, проявляющаяся гиперкератозом стоп и ладоней, гипоплазия и деформация ногтей, выпадают волосы и ресницы. Развивается стойкий блефарит.**

# **Тяжелая степень поражения диоксином**

**Важным проявлением интоксикации является поражение печени: жировое перерождение, очаговый центролобулярный некроз, пролиферация эпителия желчных путей и желчного пузыря.**

**Нарушается порфириновый обмен. Развивается гипербилирубинемия, резко падает содержание  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  – глобулинов, подавляется реакция клеточного иммунитета.**

# **Тяжелая степень поражения диоксином**

**Нарушение со стороны ЦНС  
проявляется выраженной  
депрессией. Пораженный  
становится вялым,  
малоподвижным, характерны  
сонливость, головная боль,  
пробелы памяти. Возможны  
суицидные попытки.**



# **Неблагоприятной особенностью токсического действия диоксина**

**«отложенные эффекты» - когда  
симптомы поражения развиваются  
спустя год и более после  
воздействия яда.**

**Диоксин обладает  
эмбриотоксическим и тератогенным  
действием.**



copypast.ru



copypast.ru



copypast.ru



copypast.ru



copypast.ru



copypast.ru



## **Оказание медицинской помощи в очаге поражения**

**Если учитывать поражения диоксином, то клиническая картина развивается крайне замедленно, факт воздействия веществами, как правило, остается незамеченным.**

**При поражении бромметилом (хлорметилом, йодметилом) в очаге немедленно надеть фильтрующий противогаз, при попадании на кожу, удаление его марлевым или ватным тампоном (не втирая) и выход (вынос) из очага поражения.**



# Оказание медицинской помощи вне очага поражения

- участки кожи промыть большим количеством воды;
- многократно промывать водой, 2 % раствором соды полость рта. В глаза закапать раствор новокаина (если он будет в аптечке санитарного поста);
- при попадании яда в желудок – беззондовое промывание желудка большим количеством воды с последующей дачей адсорбента и солевое слабительное (если это все будет в аптечке санитарного поста).

# Врачебная помощь

**заключается в проведение специфической и симптоматической терапии.**

**Симптоматическая терапия пораженных ОБТВ с преимущественно цитотоксического действия является основой. Лечение проводится посиндромно, с учетом ведущих СИМПТОМОВ.**

# Врачебная помощь

**Большое внимание необходимо уделить пищевому рациону. Абсолютно исключается алкоголь. Диета должна быть энергетически полноценной (3000 – 3500 ккал), но с ограничением количества экстрактивных и богатых холестерином продуктов, исключается употребление консервов. Предпочтение отдается молочно-растительным продуктам, нежирным сортам мяса и рыбы, сливочным и растительным маслам.**

**Рацион должен содержать 100 – 200 гр. белков.  
60 – 80 гр. жиров (в т.ч. растительных 15-20 гр.)  
450-600 гр. углеводов, витамины.**

# Врачебная помощь

**При поражении веществами с алкилирующей активностью проводят специфическую терапию препаратами содержащими SH группу:**

- метионин по 1,0 – 1,5 3-4 раза в день;**
- цистеин 2 %, тиамин 5 % - 1,0 в/в;**
- пиридоксин 5 % - 1,0;**
- токоферола ацетата 5 % - 1,0;**
- витамина РР.**

# Врачебная помощь

- **Профилактика и купирование ТОЛ;**
- **Профилактика и лечение кожных поражений;**
- **Лечение общерезорбтивного действия ядов - проведение дезинтоксикационной терапии;**
- **При развитии острой печеночной недостаточности назначают глюкокортикостероиды в высоких дозах. Базисная терапия должна быть направлена на улучшение обменных процессов.**

# Врачебная помощь

- При выраженном угнетении клеточного иммунитета (снижение Т- лимфоцитов на 30% и более) применяют иммуномодуляторы;
- Используются препараты замещающего и десенсибилизирующего действия;
- При поражении диоксином длительного лечения требует угревидная сыпь – назначение противовоспалительных средств, антибиотика и витаминотерапия. Местно применяют мази на силиконовой основе.

# Врачебная помощь

- При поражении тяжелой и средней степени применяют антибиотикотерапию, витаминотерапию.
- При флегмонозных и абсцедирующих формах - индометацин по 25 мг 3 раза в день.
- При явлениях кератоза и наличие пигментированных участков кожи применяются салициловая, бензойная, молочная кислоты, резорцин.

# Заключение:

- ❑ **АОХВ с преимущественного цитотоксическим действием является полиаппликационными ядами.**
- ❑ **Поражения ими характеризуется отсутствием бурной клиники (диоксин) и проявляются вялотекущими проявлениями, трудно диагностировать.**
- ❑ **Нет специфической терапии и лечение в основном посиндромное, т.к. недостаточно точно изучен механизм поражения.**



# Рекомендуемая литература:

- Куценко, С.А. «Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита»: Санкт-Петербург 2004г.
- Совватеев, Н.В. «Военная токсикология, радиология и медицинская защита»: Л. 1987г.
- Лазарев, Н.В. «Вредные вещества в промышленности»: Л. 1976г.
- Филов, В.Л. «Вредные химические вещества углеводорода»: Л 1990г.
- Филов, В.Л. «Вредные химические вещества неорганические соединения элементов 5-7 групп». Л 1989г.
- Жиляев, Е.Г. «Организация и оказание медицинской помощи населению в чрезвычайных ситуациях».