

* Основы клинической токсикологии

Белова Мария Владимировна ,
доктор биологических наук, доцент

maria.belova.pmgmu@gmail.com

*Рекомендованная литература

- * Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Клиническая токсикология. Учебник. -4-е изд. М.:ООО «Московское информационное агентство», 2008. - 576 с.
- * Медицинская токсикология. Национальное руководство / под ред. Акад РАН Е.А.Лужникова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 928 с.
- * Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов / под ред. Н.И. Калетиной. - М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007. - 1016 с.
- * Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: рук-во для практик. врачей [Текст] / под общ. ред. Ю.Б.Белюсова, М. В.Леоновой.- М.: Бионика, 2002. - 368 с.
- * Экстренная медицинская помощь при отравлениях. / Р.Хоффман., Л. Нельсон, М-Э.Хауланд, Н.Льюин, Н.Фломенбаум, Л.Голдфранк. науч. ред. К.В.Котенко. [пер. с англ.] - М.: Практика, 2010. -1440 с.

* ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

Белова Мария Владимировна, д.б.н., доцент
Каф. фармацевтической и токсикологической
химии

ПМГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский
университет)

- * **Медицинская токсикология** (от греч. *toxicon* - яд и *logos* - учение) - область медицины, изучающая законы взаимодействия организма человека и яда. В роли последнего может оказаться практически любое химическое соединение, попавшее в организм в количестве, способном вызвать нарушения жизненно важных функций и создать опасность для жизни (**токсикант**).
- * **Токсичность** - способность вещества, действуя на биологические системы немеханическим путем, вызывать их повреждение или гибель. Она тем больше, чем меньшее количество (доза) вещества вызывает расстройства жизнедеятельности организма.
- * **Яд или Токсикант** - вещество, которое будучи введенным в организм в малом количестве и действуя на него при определенных условиях химически или физико-химически, способно вызвать болезнь или смерть.
- * **Ксенобиотик** - чужеродное вещество, введенное любым путем в организм.

* Классификация токсикантов

Практическая классификация токсичных веществ.

По цели применения различают:

- * **промышленные** токсиканты, используемые в промышленной среде; среди них органические растворители (дихлорэтан), топливо (метан, пропан), красители (анилин), хладагенты (фреон), химические реагенты (метанол), пластификаторы и многие другие;
- * **ядохимикаты**, применяемые для борьбы с сорняками и вредителями сельскохозяйственных культур: хлорорганические пестициды - гексахлоран и т. д.; фосфорорганические инсектициды - хлорофос, фосфамид, метилмеркаптофос и т.д.; ртутьорганические вещества - гранозан; производные карбаминовой кислоты - севин и др.
- * **лекарственные средства**, имеющие свою фармакологическую классификацию;
- * **бытовые химикалии**, используемые в быту: пищевые добавки (уксусная кислота); средства санитарии, личной гигиены и косметики; средства ухода за одеждой, мебелью, автомобилем и т.д.;
- * **биологические растительные и животные яды**, которые содержатся в различных растениях (аконит, цикута и др.) и грибах, животных и насекомых (змеи, пчелы, скорпионы и др.) и вызывают отравления при попадании в организм человека;
- * **боевые отравляющие вещества (БОВ)**, которые предназначены для применения в качестве токсического оружия массового уничтожения людей (зарин, иприт, фосген и др.).

* Классификация токсикантов

(продолжение)

Гигиеническая классификация

(С.Д. Заугольников и соавт. (1970)).

В основу положена количественная оценка токсической опасности химических веществ согласно экспериментальным данным по определению их CL_{50} и DL_{50} и ПДК. Пользуясь этой классификацией, данное токсичное вещество можно отнести к определенному разряду токсичности, характеризующему его большую или меньшую опасность

Степень (разряды) токсичности веществ	Путь поступления токсиканта		
	Ингаляционный		энтеральный
	CL_{50} , мг/м ³	ПДК, мг/м ³	DL_{50} , мг/кг
I. Чрезвычайно токсичные	<1,0	<1,0	<15
II– III. Высокотоксичные	1–10	<10,0	15–150
IV–V. Умеренно токсичные	11–40	<100,0	151–1500
VI–VIII. Малотоксичные	>40	> 100,0	>1500

Классификация токсикантов по «избирательной токсичности»

«Избирательная токсичность»	Характерные токсиканты
Кардиотоксическое действие - нарушение ритма и проводимости сердца, токсическая дистрофия миокарда	Сердечные гликозиды (дигоксин, лантозид и т.д.); трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин,); растительные яды (аконит, чемерица, хинин и т.д.); животные яды (тетродотоксин); соли бария, калия
Нейротоксическое действие - нарушение психической активности, токсическая кома, токсические гиперкинезы и параличи	Психофармакологические средства (наркотические анальгетики, транквилизаторы, снотворные); ФОС; угарный газ; производные изониазида (тубазид, фтивазид); алкоголь и его суррогаты
Гепатотоксическое действие - токсическая дистрофия печени	Хлорированные углеводороды (дихлорэтан и т.д.); ядовитые грибы (бледная поганка); фенолы и альдегиды
Нефротоксическое действие - токсическая нефропатия	Соединения тяжелых металлов; этиленгликоль; щавелевая кислота
Гематотоксическое действие - гемолиз, метгемоглобинемия	Анилин и его производные; нитриты; мышьяковистый водород
Гастроэнтеротоксическое действие - токсический гастроэнтерит	Крепкие кислоты и щелочи; соединения тяжелых металлов и мышьяка

* Классификация токсикантов

(продолжение)

По химической структуре :

- * Вещества неорганической природы: металлы; кислоты, щелочи, соли
- * Вещества органической природы : алканы, галогенированные углеводороды, спирты, альдегиды, кислоты, ароматические углеводороды, амины, гетероатомные соединения и т.д.

В гетероатомных - еще подразделение по характеру гетероатома, структуре циклов и т.д.

- * Элементарноорганические соединения: например, Тетраэтилсвинец (ТЭС), новарсенол, осарсол и др.

Практически не имеет клинического значения.

Но хим. структура определяет поведение вещества в организме и токсические свойства. На химической структуре основывается порядок химико-токсикологической диагностики отравлений.

* Классификация токсикантов

(продолжение)

По методам изолирования из биологического материала :

Принята в токсикологической химии (судебно-химическая)

Приказ МЗСССР №1021 от 1973 года

- * Вещества, изолирующиеся минерализацией. (Металлы и соли «тяжелых» металлов)
- * Вещества, изолируемые дистилляцией - перегонкой с водяным паром (галогенированные углеводороды, спирты, альдегиды, ароматические углеводороды, амины, и т.д.)
- * Вещества, изолируемые экстракцией и/или сорбцией неполярными растворителями (ФОС, хлорорганические пестициды и пр.)
- * Вещества, изолируемые экстракцией и/или сорбцией полярными растворителями (алкалоиды, лекарства, наркотики)
- * Вещества, при изолировании которых используют диализ (неорганические кислоты, щелочи, соли)
- * Вещества, не требующие специальных методов изолирования (угарный газ)

Отражает физико-химические свойства, хим. Структуру ТВ, их поведение в организме, распределение и характер связывания с биологической матрицей, а также токсические свойства. На этой классификации основывается порядок химико-

- * **Интоксикацией**, или **отравлением** называется патологическое состояние, вызванное нарушением «химического гомеостаза» вследствие взаимодействия токсиканта с организмом.
- * В соответствии с принятой в нашей стране терминологией **отравлением** обычно называют только те **интоксикации**, которые вызваны «экзогенными» ядами, (поступившими в организм извне), а **интоксикациями** - эндогенными **токсинами**, т.е. ядами природного белкового происхождения.

* Классификация отравлений

- * Классификация отравлений как заболеваний химической этиологии имеет в своей основе три ведущих принципа: этиопатогенетический, клинический и нозологический.

Этиопатогенетическая классификация отравлений

I. Случайные отравления

- Несчастный случай на производстве (авария) или в быту
- Алкогольные или наркотические
- Передозировка лекарственных средств при лечении (ятрогенные)

II. Преднамеренные отравления

- Криминальные: с целью убийства, с целью вызвать беспомощное состояние.
- Террористические
- Суицидальные: истинные, демонстративные
- Применение БОВ (военные); полицейские

* Классификация отравлений

- * Классификация отравлений как заболеваний химической этиологии имеет в своей основе три ведущих принципа: этиопатогенетический, клинический и нозологический.
Этиопатогенетическая классификация отравлений



Классификация отравлений *(продолжение)*

Отравления различаются по конкретным условиям (место) возникновения.

- **Производственные** (профессиональные) развиваются вследствие воздействия промышленных ядов, непосредственно используемых на данном предприятии или в лаборатории, при авариях или грубом нарушении техники безопасности при работе с вредными веществами.
- **Бытовые** отравления, представляющие наиболее многочисленную группу этой патологии, связаны с повседневной жизнью современного человека и встречаются в быту при неправильном использовании или хранении многочисленных лекарственных средств, домашних химикалий, а также при неумеренном приеме алкоголя и его суррогатов
- **Ятрогенные**, они возникают в медицинских учреждениях при ошибке медицинского персонала в виде, дозировке или способе введения лекарственных средств.

Классификация отравлений *(продолжение)*

По нозологии или типу токсиканта

Нозологические формы отравлений могут вызывать даже различные по своей химической структуре вещества при условии единого патогенеза их токсического действия, идентичных клинических проявлений и патоморфологической картины. Поэтому нозологическая классификация основана на названиях отдельных химических препаратов (например, метиловый спирт, мышьяк, угарный газ и т.д.) или группы веществ (например, барбитураты, кислоты, щелочи и т.д.).

Возможно использование наименований целого класса веществ, объединенного общностью их применения (ядохимикаты, лекарственные вещества) или происхождения (растительные, животные и синтетические яды), однако в этих случаях используется не нозологическая, а видовая классификация отравлений, необходимая для общей систематизации всех многочисленных нозологических форм заболеваний химической этиологии.

*Классификация отравлений

по клиническому принципу :

- * Особенности клинического течения -- острые, подострые, хронические
- * По степени тяжести: легкие, средней тяжести, тяжелые, крайне тяжелые и смертельные отравления, которая прямо зависит от выраженности клинической симптоматики и в меньшей степени - от величины принятой дозы
- * Осложненные и не осложненные
Известно, что осложнения (пневмония, острая почечная или печеночная недостаточность и т.д.) значительно ухудшают прогноз любого заболевания, поэтому осложненные отравления обычно относятся к категории тяжелых.

* Острые отравления

- * Возникают при **однократном** поступлении ТВ в организм.
- * Характеризуются **быстрым** проявлением клинической картины
- * Клинические проявления складываются из **специфического** воздействия (нарушение функций мембран, белков, ферментов, др.) и **адаптационных** реакций («стресс»-реакция)
- * Характер и выраженность клинического проявления зависит от дозы, путей поступления, физико-химических свойств ТВ.
- * В момент обращения ТВ и\или метаболиты **находится** в организме
- * Необходимо оказание медицинской помощи, начиная с догоспитального этапа, и в дальнейшем в стационаре **специализированного** токсикологического или **реанимационного** профиля.
- * Лечение направлено на **выведение ТВ** из организма и поддержание витальных функций

* Хронические отравления

- * Возникают при **многократном** поступлении ТВ в организм в **малых дозах**, недостаточных для проявления острого патологического процесса, но вызывающих развитие стойких патологических изменений в органах и системах.
- * К моменту проявления клинических симптомов и поступления на лечение обычно ТВ **не содержится** или содержится в крайне малых количествах в организме
- * Больные с хронической интоксикацией проходят лечение **амбулаторно** или в **профпатологических стационарах**. Лечение направлено на устранение патологических изменений в организме и терапии сопутствующих заболеваний.

- * **Острые отравления** - химическая травма, развивающаяся вследствие попадания в организм токсической дозы чужеродного химического вещества. Последствия, связанные со **специфическим** воздействием на организм токсического вещества, относятся к **токсикогенному эффекту** “хим. травмы”.
- * Патогенная реакция, наиболее ярко проявляется в первой стадии - **токсикогенной**, когда токсикант находится в организме в концентрации, способной вызывать специфическое действие.
- * Одновременно могут включаться **патогенетические механизмы, лишенные** химической **специфичности**. При этом токсикант играет роль пускового фактора.
- * Примерами являются гипофизарно-адреналовая реакция (стресс-реакция), включающая «централизацию кровообращения», тахикардию, коагулопатию и другие изменения. Они относятся к соматогенному эффекту химической травмы и вначале носят характер защитных реакций. Наиболее ярко проявляются во второй клинической стадии - **соматогенной**, наступающей после удаления или разрушения токсиканта в виде «следового» поражения структуры и функций различных органов и систем организма.

- * Специфические эффекты токсического воздействия - связаны с повреждением определенных биохимических структур организма («рецепторов токсичности»)
- * Неспецифические - связаны с вегетативной защитной реакцией организма, «стрессом» с возбуждением гипоталамо-гипофиз-адреналовой и тиреоидной систем и последующей реакцией адаптации («адаптационный синдром» по Г.Селье).
- * Химическая травма всегда сочетание патогенных и защитных реакций, которые на разных этапах могут менять свое значение.

Одной из задач токсикологии является определение зоны токсического действия изучаемого химического вещества - **токсикометрия**.

Основными параметрами токсикометрии являются следующие:

- * Lim_{ac} - порог однократного (острого) действия токсического вещества - минимальная пороговая доза, вызывающая изменения показателей жизнедеятельности организма, выходящие за пределы приспособительных физиологических реакций;
- * DL_{50} (DL_{100}) - среднесмертельная (смертельная) доза, вызывающая гибель 50% (100%) подопытных животных при определенном способе введения (внутрь, на кожу и т.д., кроме ингаляции) в течение 2 недель последующего наблюдения. Выражается в миллиграммах вещества на 1 кг массы тела животного (мг/кг);
- * CL_{50} (CL_{100}) - концентрация (доза), вызывающая гибель 50% (100%) подопытных животных при ингаляционном воздействии, выражается в миллиграммах на 1 м³ воздуха (мг/м³);
- * **ПДК** - предельно допустимая концентрация вещества в воздухе, выражается в миллиграммах на 1 м³ воздуха (мг/м³);
- * **ОБУВ** - ориентировочный безопасный уровень воздействия вещества, выражается также в миллиграммах на 1 м³ воздуха (мг/м³).