

ЛЕКЦИЯ

**По токсикологии, радиобиологии и
медицинской защите от радиационных и
химических поражений**

***ТЕМА № 9 «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.
-

Токсикологической (клинической) классификации АХОВ с преимущественно цитотоксическим действием

1. Метаболические яды с алкилирующей активностью (бромметил, йодметил, хлорметил и этиленоксид);
 2. АХОВ, извращающие обмен веществ (диоксин).
-

1. Физико-химические и токсические свойства.

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 хладагенты 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 диоксины

- Белое кристаллическое вещество;
- Температура плавления $-305-307^{\circ}\text{C}$;
- 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.

2. Механизма 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 полувыведением 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.
-

3. 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 рефлекторная 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 так же 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.

Лёгкая степень поражения ДИОКСИНОМ

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

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 диоксина. 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 α , β , γ – 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.

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 ОВТВ 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, эмульгаторы Т.2.

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:

- ОВТВ 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».

**Благодарю за
внимание**
