

Занятие 7. Токсичные химические вещества нейротоксического действия (часть 1). Ингибиторы холинэстеразы.

Вопрос 1. Общая характеристика и классификация ТХВ нейротоксического действия.

Нейротоксичность – это способность химических веществ, действуя на организм, вызывать нарушение структуры и (или) функции нервной системы.

Нейротоксичность присуща большинству известных веществ. Она может быть следствием прямого, или опосредованного повреждением других органов, действия токсикантов на нервную систему. Поэтому практически любая острая интоксикация в той или иной степени сопровождается нарушениями функций нервной системы. Тем не менее выделяют группу веществ, условно обозначаемых как нейротоксиканты.

К числу нейротоксикантов относят вещества, для которых порог чувствительности нервной системы (отдельных её гистологических и анатомических образований) существенно ниже, чем других органов и систем, и в основе интоксикации которыми лежит поражение именно нервной системы. Токсический процесс, развивающийся в результате действия нейротоксикантов, проявляется нарушением механизмов нервной регуляции жизненно важных органов и систем, а также памяти, мышления, эмоций, поведения и т.д.

В основе токсического действия нейротоксикантов может лежать повреждение любого структурного элемента нервной системы путем модификации пластического и энергетического обмена, нарушения генерации, проведения нервного импульса по возбудимым мембранам, передачи сигнала в синапсах.

Также условно нейротоксиканты можно разделить на две группы:

1. Вызывающие преимущественно функциональные нарушающие со стороны центрального и периферического отделов нервной системы.
2. Вызывающие органические повреждения нервной системы.

Вещества первой группы даже при острых смертельных отравлениях, не вызывают видимых морфологических повреждений нервной ткани. Для веществ второй группы, напротив, характерно токсическое действие, сопровождающееся деструктивными изменениями в отделах ЦНС и ПНС.

Среди ТХВ, относящихся к числу *нейротоксикантов, вызывающих преимущественно функциональные нарушения*, можно выделить две основные подгруппы:

1. Нервно-паралитического действия;
2. Психодислептического действия.

До недавнего времени к числу веществ нервно-паралитического действия относили исключительно боевые отравляющие вещества из класса фосфорорганических соединений (ФОС) – фосфорорганические отравляющие вещества (ФОВ). В настоящее время запасы ФОВ, хранящиеся в арсеналах, подлежат уничтожению, в связи с чем снижается вероятность их применения при ведении военных действий. Однако появились новые токсиканты, поражение которыми не исключено в ходе военных конфликтов, при аварийных ситуациях на объектах синтеза, хранения высокотоксичных веществ и средствах их транспортировки, при совершении террористических актов.

К числу ТХВ нервно-паралитического действия можно отнести:

1. Фосфорорганические соединения (зарин, зоман, VX, фосфакол, армин, карбафос, дихлофос и др.);
2. Производные карбаминовой кислоты (пропускор, альдикарб, диоксакарб и др.);
3. Бициклофосфаты (бутилбициклофосфат, изопропилбициклофосфат и др.);
4. Производные гидразина (гидразин, диметилгидразин и т.д.)
5. Сложные гетероциклические соединения (тетродотоксин, сакситоксин, норборнан и др.);
6. Белковые токсины (ботулотоксин, тетанотоксин).

Современные нервно-паралитические ТХВ различаются особенностями токсического действия.

Вещества одной группы при тяжелых интоксикациях **вызывают развитие судорожного синдрома**, комы и гибели пострадавшего, как правило, от остановки дыхания и сердечной деятельности на фоне истощения энергетических ресурсов организма.

Другие – первично **вызывают паралич скелетной мускулатуры**, в том числе и дыхательной, и гибели от асфиксии.

Инттоксикация некоторыми веществами развивается достаточно быстро, и у медицинской службы практически нет резерва времени для спасения жизни пострадавших. В этих случаях с целью медицинской защиты населения и спасателей должны использоваться антитоды само- и взаимопомощи.

Инттоксикация другими представителями группы развивается медленно. Основной задачей врача в этом случае является своевременное выявление пораженных и скорейшая эвакуация на этапы оказания квалифицированной помощи.

В связи с этим нервно-паралитические ТХВ можно классифицировать следующим образом:

Классификация нервно-паралитических ТХВ в соответствии с клиническими особенностями их токсического действия

По основному проявлению тяжелой интоксикации	По скорости формирования токсического процесса
1. Судорожного действия: ФОС, карбаматы, бициклофосфаты, норборнан, тетанотоксин, производные гидразина	1. Быстрого действия (скрытый период – минуты): ФОС, карбаматы, бициклофосфаты, норборнан, сакситоксин, тетродотоксин, производные гидразина
2. Паралитического действия: сакситоксин, тетродотоксин, ботулотоксин.	2. Замедленного действия (скрытый период – часы-сутки): ботулотоксин, тетанотоксин

Судороги возникают либо в результате гиперактивации процессов возбуждения, либо угнетения процессов торможения. Основными возбуждающими нейромедиаторами мозга являются ацетилхолин и возбуждающие аминокислоты (глутамат, аспартат). Тормозные процессы осуществляются с помощью пресинаптических и постсинаптических механизмов. В различных отделах ЦНС механизмы пре- и постсинаптического торможения опосредованы высвобождением в синаптическую щель гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). В спинном и продолговатом мозге постсинаптическое торможение осуществляется при участии глицина.

Паралич скелетной мускулатуры и как следствие – смерть от нарушения дыхания, является результатом нарушения либо проведения нервного импульса в нервно-мышечных синапсах, в которых нейромедиатором является ацетилхолин, либо способности возбудимых мембран нервных и мышечных клеток воспринимать нервный импульс.

Классификация нервно-паралитических ТХВ в соответствии с механизмами токсического действия

1. Действующие на холинореактивные синапсы	1.1. Ингибиторы холинэстеразы: ФОС, карбаматы
	1.2. Пресинаптические блокаторы высвобождения ацетилхолина: ботулотоксин
	2.1. Ингибиторы синтеза ГАМК: производные гидразина
	2.2. Антагонисты ГАМК (ГАМК-литики): бициклофосфаты, норборнан
	2.3. Пресинаптические блокаторы высвобождения ГАМК: тетанотоксин
3. Блокаторы Na ⁺ -ионных каналов возбудимых мембран	тетродотоксин, сакситоксин

Ингибиторы холинэстеразы (непрямые холиномиметики), ГАМК-литики и вещества, блокирующие синтез ГАМК и ее высвобождение в синаптическую щель инициируют при тяжелых интоксикациях **судорожный синдром**.

Вещества, угнетающие высвобождение ацетилхолина и блокирующие Na^+ -ионные каналы возбудимых мембран вызывают **паралич скелетной мускулатуры**.

Наибольшее токсикологическое значение имеют следующие группы ТХВ нейротоксического действия:

1. Ингибиторов холинэстеразы:

1.1. Фосфорорганические соединения.

1.2. Производные карбаминовой кислоты.

2. Конвульсанты, действующие на ГАМК-реактивные системы.

2.1. Ингибиторы синтеза ГАМК (гидразин).

2.2. ГАМК-литики (бициклофосфаты, норборнан).

3. *Токсины природного происхождения* (ботулотоксин, тетанотоксин, тетродотоксин, сакситоксин).

4. *Токсичные вещества психодислептического действия* (галлюциногены и делириогены).

5. *Токсичные вещества, вызывающие органические повреждения нервной системы* (таллий, тетраэтилсвинец).

Вопрос 2. Общая характеристика ингибиторов холинэстеразы.

Холинэстераза (ХЭ) относится к числу ферментов, играющих центральную роль в обеспечении специфической функциональной активности нервной системы, в частности синаптической передачи. Известно огромное количество химических соединений, способных подавлять активность ХЭ. Среди них оказались вещества самого различного химического строения с весьма разнообразными фармакологическими свойствами.

Большую часть антихолинэстеразных веществ можно разделить на 4 основные группы:

- четвертичные аммониевые соединения;
- сложные эфиры карбаминовой кислоты (уретан и карбаматы);
- фосфорорганические соединения (ФОС);
- прочие.

Большинство антихолинэстеразных соединений обладает выраженной физиологической активностью, в связи с чем многие из них (эзерин, прозерин, фосфакол, армин, пиридостигмин и др.) нашли применение в терапевтической, хирургической, неврологической, офтальмологической и акушерской практике, в промышленности, а также в качестве высокотоксичных отравляющих нервно-паралитических веществ (табун, зарин, зоман, Vx). Фосфорорганические пестициды (ФОП) и производные карбаминовой кислоты широко используются в сельском и лесном хозяйстве, в животноводстве, в качестве активных инсектицидов.

Ведущим звеном в механизме действия этих веществ является нарушение функции фермента ХЭ в нервной системе и во всех органах, имеющих холинергическую иннервацию. Антихолинэстеразные вещества разделяются на обратимые и необратимые ингибиторы. К обратимым относятся четвертичные аммониевые соединения и эфиры карбаминовой кислоты, к необратимым – ФОС.

К боевым отравляющим веществам группы фосфорорганических соединений относятся зарин, зоман и Vx. Зарин и зоман получены еще во время второй мировой войны (зарин – 1938 г., зоман – 1944 г.) и получили обозначение джи-газы. Другая подгруппа веществ – фосфорилхолины и фосфорилтиохолины получены уже после второй мировой войны и объединены обозначением Vx. Они способны воздействовать на организм человека в любом состоянии: парообразном, аэрозольном,

Апельно-жидком, поступая ингаляционным путем, через кожу, желудочно-кишечный тракт, через раны.

Зарин приводит к смертельному поражению при концентрации паров 0,001 мг/л и 15-минутной экспозиции, а при перкутанном воздействии – в количестве 40 капель. Зоман токсичнее зарина: в 2-3 раза при вдыхании паров, в 15-20 раз при действии через кожу. Ви-газы токсичнее зо-

мана: в 10-20 раз при ингаляции, в 600-800 раз при действии через кожу (смертельная доза – 2 мг на кожу).

Фосфорорганические соединения используются не только как боевые отравляющие вещества, но и в качестве инсектицидов (тиофос, меркаптофос, хлорофос, дихлофос и др.), лекарственных препаратов (фосфакол, армин и др.) и соответственно обладают различной токсичностью.

Поражение ФОС людей возможно при авариях на объектах по их производству, хранению, утилизации боевых ОВ, при применении их в качестве диверсионных агентов.

Вопрос 3. Патогенез отравлений ФОС

Механизм токсического действия включает два основных элемента:

1. Нарушение функционирования холинергических нервных синапсов.
2. Эффекты, не связанные с нарушением синаптической передачи.

В связи с этим, в механизме действия этих веществ выделяют:

- A. Синаптические действия, связанные с воздействием ФОС на ацетилхолинэстеразу (*антихолинэстеразное действие*) и на холинорецепторы (*неантихолинэстеразное действие*).
- B. *Внесинаптическое действие*, связанное с эффектами, развивающимися вне синапсов.

Антихолинэстеразное действие

По современным представлениям о строении и функции холинергических синапсов, химическая передача нервного импульса в холинергическом синапсе распадается на четыре этапа: первые два - синтез медиатора ацетилхолин (АХ) и его освобождение из нервного окончания - пресинаптические, вторые два этапа - взаимодействие с постсинаптическими рецепторами и освобождение синапса от медиатора - постсинаптические.

Процесс медиации начинается с поступления холина в нервные окончания и в другие части нейрона. Вторым компонентом синтеза ацетилхолина является уксусная кислота, образующаяся в митохондриях в виде ацетил-КоА. Синтезированный ацетилхолин накапливается в синаптических везикулах. Каждый нервный импульс, приходящий из нервного волокна, приводит к высвобождению ацетилхолина из везикул.

Выделившийся из нервного окончания ацетилхолин попадает в синаптическую щель и взаимодействует с рецепторными структурами постсинаптической мембраны. Ее проницаемость при этом для ионов Na^+ и K^+ , определяющих величину потенциала покоя, увеличивается. Увеличение проницаемости приводит к перераспределению ионов, что сопровождается изменением разности потенциалов между внутренней и наружной поверхностями мембраны (деполяризация). Как следствие этого возникает возбуждение (или торможение) иннервируемой клетки.

Восстановление нарушенного соотношения концентраций ионов по обе стороны мембраны достигается при помощи —натрий - калиевого насоса. При этом наблюдается активный транспорт ионов против электрохимических градиентов.

Прекращение действия ацетилхолина, выделившегося в синаптическую щель, происходит при помощи фермента ацетилхолинэстеразы, расщепляющего ацетилхолин на физиологически малоактивные холин и уксусную кислоту. После этого происходит захват пресинаптическими структурами высвободившегося холина, который используется для синтеза новых молекул ацетилхолина

ФОС проявляют свое токсическое действие в результате того, что имеют определенное сходство в строении с ацетилхолином. Различие во взаимодействии ХЭ с АХ и ФОС заключается в том, что в первом случае образуется весьма непрочное соединение, быстро подвергающееся гидролизу, в результате чего активные центры ХЭ (анионный и эстеразный) освобождаются для новых реакций с АХ. При взаимодействии ФОС с ХЭ эстеразный центр прочно связывается с остатком фосфорной кислоты, что приводит к образованию чрезвычайно устойчивого к гидролизу соединения, неспособного реагировать с молекулами АХ и потому утратившему свою основную функцию.

Блокирование холинэстеразы ФОС осуществляется в две фазы. В первой фазе подавление фермента обратимо. И только через определенный промежуток времени наступает вторая фаза. Первая фаза начинается сразу после контакта ингибитора с ферментом. Переход от обратимого ингибирования к необратимому происходит постепенно и зависит от температуры, строения и концентрации ингибитора.

Поскольку ФОС избирательно блокируют ХЭ во всех холинергических структурах (М- и Н-холинорецептивные системы), в патологический процесс могут вовлекаться практически все физиологические системы и органы. При этом изменения деятельности центральной и периферической нервной системы, а также как следствие нарушения дыхания и сердечной деятельности оказывают решающее влияние на исход отравления.

Существует корреляция между степенью угнетения холинэстеразы и токсичностью (выраженностью соответствующих эффектов). В лабораторной практике для диагностики отравления ФОС, для обнаружения ядов в воде и пищевых продуктах используются различные методы определения активности холинэстеразы. По угнетению активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ) можно судить о степени тяжести поражения: при легкой степени – активность АХЭ составляет 50-25 % от нормы, при средней степени тяжести – 25-10%, при тяжелой степени – 10% и менее.

Неантихолинэстеразное действие

ФОС напрямую взаимодействует с холинорецептором, что приводит к открытию ионных каналов, перераспределению ионов натрия и калия, деполяризации постсинаптической мембраны, генерированию и проведению нервного импульса по постсинаптическому волокну, как это происходит при взаимодействии ацетилхолина с холинорецепторами.

Воздействие молекул ФОС на холинорецепторы проявляется следующими эффектами:

1. Прямое холиномиметическое (возбуждающее) действие на постсинаптическую мембрану холинорецепторов.
2. Облегчающее действие, которое заключается в усиленном освобождении ацетилхолина из пресинаптической мембраны и более активном его взаимодействии с холинорецепторами постсинаптической мембраны.
3. Сенсibiliзирующее действие - повышение чувствительности холинорецепторов к ацетилхолину и молекулам ФОС.

К внесинаптическому действию ФОС относятся следующие явления:

1. Эти вещества ингибируют ложные эстеразы (сыворотки крови, эритроцитов, печени).
2. Они блокируют протеолитические ферменты.
3. Они угнетают активность АТФ, в первую очередь в ЦНС.
4. Эти вещества повышают проницаемость мембран, активируя перекисное окисление липидов.
5. Они оказывают иммунодепрессивное действие, что приводит на вторые - третьи сутки к присоединению инфекционных осложнений со стороны органов дыхания.
6. При хронических интоксикациях они оказывают эмбриотоксическое и тератогенное действие за счет нарушения структуры ДНК.

Нехолинергические (внесинаптические) эффекты в значительной степени утяжеляют течение интоксикации, приводят к значительным обменным нарушениям в организме, что отражается не только на функции ЦНС, но и на деятельности многих органов и систем, развитию циркуляторной и тканевой гипоксии.

Вопрос 4. Распределение холинергических структур в центральной и периферической нервной системе, основные холиномиметические эффекты

Холинорецепторы в центральной и периферической нервной системе разделяют на никотиночувствительные и мускариночувствительные, отличающимися способностью отвечать на воздействие ряда агонистов (М-холинорецепторы избирательно возбуждаются мускарином, Н-холинорецепторы – никотином), механизмом восприятия сигнала и его передачи на эффекторную клетку (нейрон, миоцит, железистую клетку).

Н-холинорецепторы непосредственно связаны с ионными каналами постсинаптической мембраны для калия, натрия, кальция.

М-холинорецепторы также влияют на проницаемость ионных каналов для натрия и калия, но опосредованно через изменение активности некоторых ферментных систем, регулирующих содержание в клетке вторичных участников восприятия импульса (цАМФ, цГМФ, фосфоинозитол и др.).

Различается скорость генерации постсинаптического сигнала: в Н-холинергических синапсах изменение проницаемости ионных каналов развивается практически мгновенно., а в М-холинергических – постепенно.

В ЦНС плотность М-холинергических синапсов между нейронами существенно выше, чем Н-холинергических (больше всего их в гипоталамусе, коре головного мозга, мозжечке).

На периферии М-холинергические синапсы располагаются в окончаниях постганглионарных нервных волокон парасимпатической системы, иннервирующих гладкомышечные волокна (в кишечнике, бронхах, миокарде) и клетки экзокринных желез (слюнных, желудочно-кишечного тракта, бронхиальных, потовых).

Периферические Н-холинергические синапсы находятся главным образом в области окончаний нервных волокон мотонейронов, иннервирующих поперечно-полосатую мускулатуру; волокон, иннервирующих ганглионарные нейроны парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы; а также – в каротидном синусе, хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников.

Холинергические эффекты приводят к нарушению ацетилхолинового обмена и синаптической передачи нервных импульсов, оказывая, таким образом, холиномиметическое действие.

Указанные изменения происходят в синапсах (М- и Н-холинореактивные структуры) центральной нервной системы, обуславливая центральное действие ФОВ, и периферической нервной системы – постганглионарные окончания парасимпатических нервов, все вегетативные ганглии, нервно-мышечные синапсы, обуславливая периферическое действие токсиканта.

Центральные мускарино- и никотиноподобные эффекты при отравлениях ФОВ объединяют в одну группу. Перевозбуждение холинорецепторов центральной нервной системы обуславливает появление у пострадавших беспокойства, страха, признаков нервно-психического возбуждения (вплоть до интоксикационных психозов), головной боли, повышения сухожильных рефлексов, развития судорожного синдрома, угнетения сознания (сопор, кома), паралича дыхательного, сосудодвигательного центров.

К периферическим мускариноподобным эффектам интоксикации относятся: миоз, спазм аккомодации, бронхоспазм, саливация, бронхорея, гипергидроз, усиление перистальтики желудка и кишечника, частое мочеиспускание, брадикардия, гипотония.

Периферические никотиноподобные эффекты: фибрилляции мышц, мышечная слабость, периферические параличи (в том числе, дыхательной мускулатуры), тахикардия, артериальная гипертензия.

Количество яда определяет особенности клинических проявлений. При легких интоксикациях развиваются мускариноподобные эффекты, при больших дозах присоединяются признаки никотиноподобного и центрального действия.

Вопрос 5. Клиническая картина отравлений ФОС

Клиническая картина определяется количеством яда (концентрацией и экспозицией), и путями поступления его в организм.

При характеристике клинической картины интоксикации принято различать:

а) по поступлению яда – ингаляционный, пероральный, через кожу или слизистые (конъюнктиву), через рану;

б) по степени тяжести - легкую, среднюю, тяжелую;

в) по ведущему клиническому синдрому - различные клинические формы (варианты) интоксикации; при больших дозах яда и тяжелых поражениях ответная реакция организма однотипна, с уменьшением дозы яда клиническая картина становится более вариабельной (наиболее разнообразной по ведущему клиническому синдрому она бывает у легкоотравленных);

г) по периодам интоксикации - скрытый, острых явлений, осложнений и последствий (ранние - в первые двое суток, поздние – после второго дня).

Клиническая картина ингаляционных отравлений (встречаются наиболее часто и изучены лучше других)

Отравления ФОС легкой степени.

Симптомы поражения возникают спустя 30 - 90 мин после вдыхания паров и проявляются в основном нарушением зрения и дыхания.

Отмечается снижение остроты зрения, наиболее выраженное при слабом освещении и при взгляде вдаль, неприятные ощущения в области переносицы, особенно при фиксации взгляда на близко расположенных предметах. Возникают расстройства дыхания в виде ощущения сжатия, стеснения за грудиной, неудовлетворенности вдохом, кашля. Одновременно появляются насморк с обильным жидким отделяемым, слюнотечение.

У части пострадавших могут возникать боли в области сердца, диспепсические явления, потливость. В некоторых случаях, стоящих ближе к отравлениям средней тяжести, и у лиц с неустойчивой нервной системой появляются расстройства невротического типа: напряженность, беспокойство, эмоциональная лабильность, бессонница, кошмарные сновидения, головокружение, общая слабость, расстройство внимания, артикуляции; реже – угнетение, сонливость, безразличие.

Объективно отмечается резкое сужение зрачков (миоз) и отсутствие реакции на свет, спазм аккомодации, гиперемия конъюнктивы. Появляются одышка, единичные сухие хрипы в легких, сопровождающиеся обильным отделением серозной жидкости из носа и слюнотечением. При исследовании ФВД выявляются понижение ЖЕЛ, МВЛ, мощности выдоха.

Пульс, как правило, учащен (до 100 уд/мин), может быть небольшое повышение АД. Отмечаются легкий тремор век, пальцев вытянутых рук, розовый нестойкий дермографизм

Существенных нарушений функции органов брюшной полости не выявляется.

В крови: снижение активности холинэстеразы на 30-50% от исходного уровня.

В зависимости от преобладания клинической симптоматики принято выделять различные клинические формы:

- миотическая (превалируют нарушения зрения),
- диспноэтическая (преобладают расстройства дыхания),
- невротическая (преобладают астенические и астено-депрессивные состояния),
- кардиальная (преобладают жалобы на боли в сердце),
- желудочно-кишечная (преобладают диспепсические расстройства).

Прогноз при легких поражениях благоприятен, длительность лечения в среднем не превышает 3-5 суток (при невротической форме – до 10 суток).

Отравления ФОС средней степени тяжести.

Поражение средней тяжести характеризуется более быстрым развитием симптомов интоксикации (минуты-десятки минут). Наряду с симптомами, характерными для легкой степени поражения, появляются выраженные расстройства дыхания, кровообращения, функции ЦНС и др. Пострадавшие ощущают значительную нехватку воздуха, сдавление в груди, боли за грудиной и в животе, выраженную одышку, кашель.

Возникает типичный для этой степени тяжести отравления приступ бронхоспазма, сопровождающийся обильным слюнотечением, усиленным потоотделением, ускоренной перистальтикой, жидким стулом, рвотой. Нередко возникают беспокойство, чувство страха, головная боль.

При осмотре отмечаются возбуждение, эмоциональная неуравновешенность. В период приступа больной занимает вынужденное положение – сидя с фиксацией плечевого пояса. Кожные покровы влажные, губы синюшные, зрачки узкие, на свет не реагируют. Изо рта обильно выделяется слюна (иногда ее ошибочно принимают за пенистую мокроту, типичную для токсического отека легких). Наблюдаются фибриллярные подергивания отдельных мышечных групп лица, конечностей, груди. Дыхание шумное, учащенное.

При перкуссии над легкими определяется коробочный оттенок звука; при аускультации – сухие и влажные разнокалиберные хрипы на фоне ослабленного дыхания.

Тоны сердца ослаблены, акцент второго тона над легочной артерией. Пульс, как правило, урежен. Однако при преобладании Н-холиномиметического действия на сердечно-сосудистую систему развивается тахикардия и гипертензия.

Патология ЖКТ проявляется выраженной тошнотой, рвотой, схваткообразными болями в животе и жидким стулом.

Выявляются нарушения функции скелетной мускулатуры – мышечная слабость, распространенные миофибрилляции.

Иногда ведущими могут быть психические расстройства. В этих случаях, наряду с явлениями бронхоспазма и другими соматовегетативными симптомами, на первый план выступают психосенсорные расстройства (беспокойство, страх, возбуждение, дезориентация, галлюцинации), которые достигают уровня острого психоза.

При дополнительном обследовании – изменения функции внешнего дыхания по обструктивному типу, на ЭКГ синусовая тахи- или брадикардия, нарушения АВ проводимости, политопная экстрасистолия, типичны изменения конечной части желудочкового комплекса (депрессия сегмента S-T и зубца T), увеличение систолического показателя. В крови - нейтрофильный лейкоцитоз и лимфопения, сдвиги КОС по типу дыхательного и (или) метаболического ацидоза; в моче – переходящая протеинурия, лейкоцитурия, микрогематурия. Снижение активности холинэстеразы на 50-80% от исходного уровня.

В зависимости от преобладания клинической картины выделяют клинические формы

- бронхоспастическую,
- психоневротическую

Приступы удушья могут наблюдаться повторно на протяжении нескольких дней, чаще ночью и после физической нагрузки. Они сопровождаются чувством беспокойства, сильного страха, сердцебиением, повышением артериального давления, потливостью, усилением перистальтики. Длительно сохраняются эмоциональная неустойчивость, слабость, бессонница, лабильность пульса и кровяного давления, боли в области сердца и головные боли.

Возможные осложнения: пневмонии, астеническое состояние, миокардиодистрофия, интоксикационный психоз и др. Выздоровление наступает через 2-3 недели, постинтоксикационная астения разрешается в течение 3-4 недель.

Отравления ФОС тяжелой степени

Характеризуется быстрым развитием грозных симптомов отравления вследствие поражения в первую очередь ЦНС и связанных с этим расстройств жизненно важных функций.

В считанные минуты к первоначальным обычным симптомам поражения (саливация, бронхоспазм, усиленное потоотделение, тошнота, рвота, загрудинные боли, гипертензия, спазм кишечника), быстро нарастающим по интенсивности, присоединяются беспокойство, чувство страха, слабость. Появляются распространенные миофибрилляции (вначале жевательной мускулатуры, а затем мышц конечностей и верхней части туловища), усиливается общее двигательное беспокойство.

Характерным признаком этой формы отравления являются судороги: вначале клонические, а в последующем тонические. Они возникают приступообразно и могут продолжаться в течение нескольких часов. В период судорог сознание утрачивается до уровня сопора или комы.

Кожные покровы синюшные, покрытые холодным липким потом. Даже на фоне глубокой комы, судорог и резкого цианоза сохраняется выраженный миоз с отсутствием реакции на свет. Из рта выделяется большое количество слюны и слизи. Дыхание нерегулярное, шумное. Над легкими выслушивается большое число свистящих и жужжащих хрипов на фоне жесткого дыхания с удлиненным выдохом. Значительны нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы – развиваются коллаптоидные состояния, при наиболее тяжелых поражениях – декомпенсированный экзотоксический шок.

Смерть в этой стадии может наступить от асфиксии, вызванной бронхо- и ларингоспазмом, аспирацией рвотных масс, западением корня языка, а также в результате острой сердечно-сосудистой недостаточности. Если пострадавшие не погибают, то постепенно пароксизмы судорог ослабевают и наступает паралитическая стадия, которая характеризуется глубокой комой, арефлексией, коллапсом, остановкой дыхания.

Дополнительное обследование.

На ЭКГ проявления токсической и гипоксической дистрофии миокарда: экстрасистолия, мерцание и трепетание предсердий, фибрилляция желудочков, характерны нарушения проводимости – АВ блокада; инфарктоподобные кривые.

В крови: признаки сгущения крови, лейкоцитоз, лимфопения, гипергликемия, нарушения КОС (ацидоз), гиперкоагуляция в начальном периоде, сменяющаяся гипокоагуляцией; повышение активности АСТ, АЛТ (вследствие поражения печени и сердца), гипербилирубинемия, гиперкреатинемия. Снижение активности холинэстеразы на 80-100% от исходного уровня.

При благоприятном исходе тяжелого отравления на 4-5-е сутки симптомы интоксикации ослабевают и состояние пораженного улучшается. Однако у большинства пораженных наблюдаются последствия и осложнения, требующие длительного лечения.

Осложнения условно разделяют на:

1. Ранние (1-2-е сутки)

- паралич дыхания (преимущественно центральный),
- коллапс,
- миокардиодистрофия,
- рецидивирующий бронхоспазм,
- острая пневмония,
- нефропатия,
- интоксикационный психоз.

2. Поздние (после 2-го дня)

- паралич дыхания (периферический),
- астенический (астеновегетативный) синдром,
- токсическая энцефалопатия,
- токсический полиневрит.

Центральный и периферический параличи дыхания являются наиболее грозными осложнениями. Центральный паралич дыхания (вследствие прямого действия яда на дыхательный центр) – раннее и относительно кратковременное состояние. Периферический паралич дыхания развивается через 1-2 суток после интоксикации, сохраняется в течение 1-2 недель и является следствием более общего процесса – генерализованной токсической миопатии.

Острые психозы возникают после выхода больных из комы и могут продолжаться в течение 5-7 суток. Впоследствии психозы трансформируются в постинтоксикационную астению, которая характеризуется общей слабостью, повышенной утомляемостью, вегетативной и эмоциональной лабильностью, нарушением сна, внимания и памяти. У части пострадавших эти явления в течение 1-1,5 мес регрессируют, у других – затягиваются, приобретают волнообразный характер, а у некоторых – прогрессируют, достигая уровня психотических расстройств.

Токсические невриты различной локализации развиваются через 1-2 недели или позднее и проявляются болями по ходу нервных стволов, парестезиями, расстройствами чувствительности, миотрофиями. Наиболее тяжело протекают дистальные полиневриты с развитием тетрапареза верхних и нижних конечностей.

Миокардиодистрофия имеет токсический и гипоксический генез и прослеживается по клиническим и электрокардиографическим признакам в течение 2-4 недель.

Пневмония является наиболее частым легочным осложнением и наблюдается у 60-70% отравленных тяжелой степени. Пневмонии возникают, как правило, в 1-2 сутки, носят очаговый или сливной характер, чаще бывают двусторонними. Их возникновение обусловлено стойким нарушением дренажной функции легких на фоне резкого ослабления иммунитета. Клинически проявляются лихорадкой, нарастанием дыхательной недостаточности, кашлем. При объективном обследовании отмечается укорочение перкуторного звука, появление стойкого очага влажных хрипов на фоне жесткого дыхания. У некоторых больных, обычно при длительной ИВЛ, на фоне гнойного трахеобронхита пневмонии могут осложняться абсцедированием.

Вопрос 6. Особенности клинического течения интоксикации, связанные с путями поступления ФОС.

Клиника *ингаляционного* отравления развивается быстро, так как всасывание токсического вещества происходит, начиная со слизистой носа, глотки, но главным образом через поверхность альвеолярно-капиллярных мембран и бронхиол, т.е. непосредственно в большой круг кровообращения, минуя печеночный барьер; скрытый период практически отсутствует. Отчетливо определяется следующая последовательность симптомов: миоз, ринорея, саливация, резко затрудненное дыхание, цианоз, усиление потоотделения, судороги.

При поступлении *через кожные покровы* в месте попадания ОВ видимых изменений на самой коже нет. Первыми симптомами поражения являются фибриллярные мышечные подергивания (миофибрилляции) и гипергидроз на месте аппликации. Симптомы общего отравления возникают после скрытого периода от 20-30 минут до нескольких часов. Миоз даже при тяжелых поражениях может отсутствовать (или развивается поздно), судороги выражены слабее. В силу продолжающегося поступления ОВ из кожного депо отравление может иметь волнообразное течение – даже при интенсивном лечении периоды улучшения могут сменяться ухудшением в связи с рецидивом интоксикации. Доминируют симптомы, свидетельствующие об угнетении центральной нервной системы. Нарушения дыхания и функции сердечно-сосудистой системы возникают внезапно.

При *пероральном* поступлении ФОС с водой или пищей сначала (от 3 мин и более) преобладают местные симптомы: резкие схваткообразные боли в животе, тошнота, рвота, понос, обильное слюнотечение. При средней и тяжелой формах поражений появляются общие симптомы отравления. Функциональные нарушения ЖКТ после купирования острых проявлений могут держаться продолжительное время.

При попадании ФОС **на раневую поверхность** возникает *наибольшая опасность* для жизни пострадавшего. Через несколько секунд появляются мышечные подергивания в области раны, а затем все остальные симптомы общего отравления. Интоксикация развивается быстро, протекает тяжело, прогноз, как правило, неблагоприятный.

Вопрос 7. Общие принципы лечения отравлений ФОС

Лечение острой интоксикации ФОС *включает следующие основные направления:*

- удаление невсосавшегося яда с кожных покровов и слизистых оболочек, из ЖКТ;
- антидотная терапия;
- удаление из организма всосавшегося яда (дезинтоксикационная терапия);
- патогенетическая и симптоматическая терапия, направленная на восстановление и поддержание функций жизненно важных органов и систем;
- профилактика и лечение осложнений и последствий интоксикации.

Удаление невсосавшегося яда

При попадании ТХВ на кожу необходимо как можно быстрее (в первые минуты после заражения) обработать зараженные участки жидкостью индивидуального противохимического пакета (ИПП). В случае попадания капель ФОС в глаза – промывание глаз водой или 2% раствором натрия гидрокарбоната. При отравлении зараженной водой или пищей – провести беззондовое промывание желудка водой и принять адсорбент (активированный уголь).

Антидотная терапия

В качестве антидотов при поражениях ФОС в настоящее время применяются две группы веществ:

- холинолитики, оказывающие блокирующее действие на постсинаптическую мембрану холинореактивных структур;
- реактиваторы холинэстеразы, способные восстановить активность ингибированного фермента.

Антидоты оказывают максимальный эффект при условии раннего их применения (в ближайшие 10-15 мин). По мере отдаления сроков оказания помощи их мощность заметно снижается.

Наибольшее распространение из препаратов группы *холинолитиков* получил атропин. Атропин оказывает антагонистическое влияние на все эффекты ФОС, связанные с возбуждением М-холинореактивных систем (преимущественно периферических), фактически блокируя М-холинорецепторы и препятствуя действию накопившегося в нервных синапсах ацетилхолина. Важной особенностью применения атропина при интоксикации ФОС является использование его в дозах, намного превышающих принятые в общетерапевтической практике. Критерием адекватности вводимой дозы атропина является появление и поддержание признаков легкой переатропинизации больного - небольшой мидрiaz, сухость кожи и слизистых, умеренная тахикардия.

Рекомендуемые дозы атропина определяются тяжестью интоксикации:

Степень тяжести интоксикации	Разовая доза (мг)	Суточная доза (мг)
Легкая	1 - 2	8 - 12
Средняя	2 - 4	12 - 24
Тяжелая	4 - 6	24 - 48

При отравлениях средней и тяжелой степени холинолитик необходимо вводить внутривенно, с интервалом 5-10 минут. Атропин может применяться также в виде глазных капель (1% раствор) для лечения миотической формы отравления при попадании ФОВ непосредственно в глаза.

Афин обладает более выраженным центральным холинолитическим действием. Применяется с помощью шприц-тюбика (по 1 мл) внутримышечно, преимущественно в очаге химического поражения и на передовых этапах медицинской эвакуации, не более 5 доз суммарно.

Однако следует подчеркнуть, что, несмотря на высокую эффективность атропина, его необходимо комбинировать с другими препаратами, действие которых распространялось бы не только на М-, но и на Н-холинорецепторы, поскольку именно в результате действия ФОВ на последние развивается, в частности, паралич дыхательной мускулатуры - одно из наиболее грозных проявлений интоксикации. Н-холинолитическим действием обладают реактиваторы холинэстеразы.

Реактиваторы холинэстеразы. Основным механизмом лечебного действия веществ этой группы является способность восстанавливать (реактивировать) ингибированную ФОВ холинэстеразу путем конкурентного вытеснения молекул яда, соединенных обратимо с активными центрами фермента. Эффективность реактиваторов холинэстеразы значительно уменьшается по мере «старения» комплекса фермент-ингибитор, которое обусловлено заменой обратимой связи в комплексе на необратимую. Время, необходимое для завершения процесса «старения» определяется физико-химическими свойствами молекулы ФОВ и составляет от десятков минут при отравлении зоманом до нескольких суток при поражениях ви-газами.

В последние годы установлено, что положительный эффект реактиваторов ХЭ не исчерпывается только их свойствами восстанавливать ингибированный фермент. В основе лечебного действия реактиваторов ХЭ дополнительно лежат следующие механизмы:

- защита Н-холинорецепторов от воздействия ФОВ и ацетилхолина и предотвращение, тем самым, нервно-мышечного блока;
- разрушение яда путем прямого взаимодействия с ним;
- уменьшение синтеза ацетилхолина в синапсах;
- десенсibilизация холинорецепторов.

Особенно ценным лечебным свойством реактиваторов ХЭ является способность уменьшать глубину пареза дыхательной мускулатуры и тем самым предотвращать наступление паралича дыхания. Имеются наблюдения, свидетельствующие о способности реактиваторов ХЭ уменьшить степень некроза в межреберных мышцах экспериментальных животных при интоксикации ФОС.

Исходя из вышеизложенного, реактиваторы холинэстеразы способны оказывать действие не только в раннем периоде, когда связь яда с ферментом находится еще в обратимой стадии, но и в более поздние сроки в необратимой стадии.

Табельным реактиватором холинэстеразы в настоящее время является дипиросксим (выпускается в ампулах по 1 мл 15% раствора, где содержится 150 мг препарата). Существенными его недостатками являются:

1. Неспособность молекулы дипиросксима проникать через гематоэнцефалический барьер и, таким образом, реактивировать холинэстеразу ЦНС (то есть, он обладает лишь периферическим действием). Этому недостатка лишен новый препарат из этой группы – карбоксим.

2. Узкий диапазон между лечебными и токсическими дозами, поэтому реактиваторы холинэстеразы должны применяться с осторожностью. При применении дипиросксима в больших дозах возможны осложнения: токсическая гепатопатия и углубление проявлений токсической миокардиодистрофии с нарушениями ритма и проводимости.

Существует четко отработанная схема введения (внутривенно) дипироксима в зависимости от тяжести интоксикации:

- при легкой степени – не применяется;
- при средней степени тяжести – по 300 мг (две ампулы) 3 раза в день в течение двух суток;
- при тяжелом отравлении – по 450 мг (три ампулы) 3 раза в день в течение двух суток.

Наиболее оптимальным по эффективности действия является сочетанное применение холинолитиков и реактиватора холинэстеразы (в этом случае можно значительно уменьшить дозу атропина) или применение комплексного антидота (будаксим, АЛ-85). Будаксим применяется аналогично афину по тем же показаниям, максимальная суточная доза 5 мл.

Дезинтоксикационная терапия

Мероприятия по ее проведению направлены на ускорение процессов выведения из организма всосавшегося яда и могут осуществляться методами форсированного диуреза и гемосорбции.

Патогенетическая и симптоматическая терапия

В ранние сроки практически все эти мероприятия являются неотложными, направленными на борьбу с угрожающими жизни расстройствами, и состоят в следующем:

- устранение дыхательных нарушений;
- поддержание деятельности сердечно-сосудистой системы;
- купирование судорожного синдрома;
- предупреждение и лечение отека головного мозга;
- устранение тяжелых психических расстройств;

При тяжелых формах интоксикации для борьбы с *дыхательными расстройствами* требуется проведение реанимационных мероприятий. При поражениях крайне тяжелой степени на высоте интоксикации (т.е. в первые минуты и часы) может наступить центральный паралич дыхания. Это, по существу - терминальное состояние. Спасти жизнь такому пораженному может только своевременная и адекватная искусственная вентиляция легких с помощью дыхательных аппаратов. Продолжительность ИВЛ при центральном параличе составляет от нескольких часов до 1-2 суток.

При тяжелой интоксикации, на фоне пареза дыхательной мускулатуры может развиваться периферический паралич дыхания, т.е. острая дыхательная недостаточность нервно-мышечного типа. Данный вид паралича, в отличие от центрального, развивается медленно, в течение многих часов или нескольких суток, а наступив, сохраняется на протяжении недели и более.

Применение стимуляторов дыхания - цититона, лобелина, бемегида - у больных с периферическим параличом дыхания нецелесообразно, а при центральных нарушениях дыхания противопоказано, так как эти препараты усиливают перевозбуждение дыхательного центра, чем ускоряют его истощение.

Большинство больных со средней степенью интоксикации и практически все с тяжелой нуждаются в дополнительных средствах *нормализации кровообращения*. В раннем периоде интоксикации (первые часы) у пораженных может наблюдаться артериальная гипертензия, которая, однако, при более тяжелых формах поражения быстро сменяется развитием коллаптоидного состояния (экзотоксического шока), которое требует проведения соответствующих мероприятий. Такие больные нуждаются в инфузионной терапии, задача которой включает как восстановление достаточного объема циркулирующей крови, так и улучшение её реологических свойств, а также борьбу с внутрисосудистой коагуляцией. В этих целях показано введение коллоидных растворов - плазмозаменителей (полиглюкина, альбумина, декстранов), гипертонического раствора глюкозы (10-15%) с инсулином; при наличии метаболического ацидоза - раствора гидрокарбоната натрия (4-8%). При необходимости применяются также кардиотонические средства, вазопрессоры и глюкокортикоиды.

В качестве *противосудорожных средств* могут быть использованы барбитал (по 5 мл 5% раствора), тиопентал натрия (по 15-20 мл 1% раствора), оксибутират натрия, феназепам (по 1 мл 3% раствора), сибазон (по 2 мл 0,5% раствора).

Предупреждение и лечение отека головного мозга требует проведение осмотерапии и назначения мочегонных средств. Для этого используется введение 40% раствора глюкозы (до 40-50 мл), сернокислой магнезии (до 10 мл 25% раствора) или 15% раствора маннита (300-400 мл) внутривенно. В качестве диуретиков предпочтение отдается фуросемиду, лазиксу.

При тяжелых поражениях в целях профилактики пневмоний показано применение антибиотиков. При развитии осложнений их лечение проводится по общепринятым правилам.

Вопрос 8. Профилактика поражений ФОС

Для предупреждения отравлений необходимо соблюдать правила поведения на зараженной местности, пользоваться индивидуальными средствами защиты органов дыхания, кожи, своевременно провести частичную санитарную обработку жидкостью индивидуального противохимического пакета.

В качестве медикаментозного средства профилактики интоксикаций ФОС применяется профилактический антидот П-10М, фармакологическое действие которого основано на предварительном обратимом связывании холинэстеразы. Образовавшийся комплекс обратимого ингибитора (аминостигмин) с активным центром фермента непрочен, но «закрыт» для взаимодействия с молекулой ФОС. По мере распада этого комплекса в результате спонтанного гидролиза освобождается холинэстераза, способная расщеплять ацетилхолин и тем самым восстанавливать проводимость в нервных синапсах. В состав антидотов может входить также сбалансированный комплекс обратимых ингибиторов холинэстеразы, холинолитиков, реактиваторов холинэстеразы и противосудорожных средств.

Профилактический антидот П-10М принимают внутрь по 2 таблетки за 30-40 минут до входа в очаг заражения или при непосредственной угрозе химического нападения. При необходимости препарат применяют повторно через 12 часов или после контакта с ОВ до развития симптомов поражения, например, после дегазации ОВ на коже и одежде.

Вопрос 9. Поражения производными карбаминовой кислоты (карбаматами).

Благодаря способности угнетать активность АХЭ в нервной системе производные карбаминовой кислоты являются высокоэффективными инсектицидами. В течение многих лет считалось, что карбаматы вызывают обратимое ингибирование ХЭ. В дальнейшем было показано, что вещества этого типа реагируют с ХЭ подобно ФОС — в две стадии. Поэтому степень антихолинэстеразного действия зависит от прочности образовавшихся комплексов.

Перспективной группой карбаматов инсектицидного действия с резко выраженными холинергическими свойствами являются метилкарбаматы различных оксимов: аддикарб, метомил, карбарил, пиримикарб, бутикарб. Эти препараты в токсичных дозах ингибируют активность фермента в различных тканях на 60—80 % уже в первые 10—15 мин после введения.

Острая токсичность различных карбаматов варьирует от высокотоксичных до слаботоксичных и практически нетоксичных.

Нафтиловые (севин и др.) и крезилловые (дикрезил и др.) эфиры метилкарбаминовой кислоты менее токсичны, чем производные метил- и диметилкарбаминовых кислот.

Острая перкутанная токсичность карбаматов характеризуется в основном слабой и средней выраженностью. Исключение составляет высокоопасный препарат алдикарб.

Карбаматы легко проникают через неповрежденную кожу, слизистые оболочки, дыхательные пути и пищеварительный тракт. Как правило, метаболиты менее токсичны по сравнению с исходным карбаматом.

Вопрос 10. Медицинская сортировка и лечение пораженных ФОС на этапах медицинской эвакуации

При проведении *медицинской сортировки* должны быть выделены следующие группы:

1. Пораженные, нуждающиеся в неотложной помощи (при наличии судорожного синдрома, психоза, острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, комы) с последующей эвакуацией санитарным транспортом в первую очередь, лежа. К той группе относятся практически все пораженные тяжелой степени и средней тяжести.

2. Пораженные, помощь которым может быть отсрочена – пораженные легкой степени, они подлежат дальнейшей эвакуации во вторую очередь, сидя.

Первая помощь включает надевание противогаза, введение антидота с помощью шприц - тубика, дегазацию участков кожи и прилегающих участков одежды жидкостью из индивидуального противохимического пакета (ИПП), проведение искусственного дыхания по показаниям, вынос пострадавшего из очага поражения.

Доврачебная помощь дополняет эти мероприятия повторным введением антидота по показаниям, сердечно-сосудистых и противосудорожных средств, проведением оксигенотерапии, дополнительной дегазацией открытых участков кожи и одежды. В первую очередь помощь оказывается пораженным с судорожным синдромом, а также с резким нарушением дыхания и сердечной деятельности. Пострадавшие с признаками отравления тяжелой и средней степени эвакуируются лежа..

Первая врачебная помощь состоит из неотложных и отсроченных мероприятий.

Неотложные мероприятия включают:

- проведение частичной санитарной обработки;
- санацию носоглотки и полости рта от слизи и рвотных масс;
- внутримышечное (при тяжелой степени внутривенное) введение антидотов. Атропина 0,1% раствор вводится в разовой дозе до 2 мл при легкой степени, до 2-4 мл при средней и до 4-6 мл и более при тяжелой до снятия симптомов интоксикации с последующей легкой переатропинизацией. Дипироксима 15% раствор вводится внутримышечно при средней степени тяжести в разовой дозе по 2 мл (300 мг) и до 900 мг в сутки (в течение первых двух суток), при тяжелой и крайне тяжелой степени внутривенно в разовой дозе по 3 мл (450 мг) и до 1350 мг в сутки (в течение первых трех суток);
- для снятия судорожного синдрома, психомоторного возбуждения применяют внутримышечно феназепам 3% 0,5-1,0 мл, сибазон 0,5% 2-4 мл, 5 мл 5% раствора барбитала;
- при явлениях гипоксии проводят кислородные ингаляции, выраженная дыхательная недостаточность устраняется проведением ИВЛ;
- делириозные проявления, психозы купируются внутримышечным введением аминазина или тизерцина 2,5 % 1-2 мл
- при лечении сердечно-сосудистой недостаточности внутримышечно вводят кордиамин 2-4 мл, мезатон 1% 1,0 мл;
- в случае попадания ФОС с пищей проводят зондовое промывание желудка с последующей дачей адсорбента (активированный уголь 30-50 г).
- при попадании ФОС в глаза необходимо их промыть водой или 2% раствором гидрокарбоната натрия.

Отсроченные мероприятия включают:

- при миотической форме — глазные капли (1% р-р атропина сульфата);
- при невротической форме — прием внутрь табл. феназепама (0,5 мг);
- при тяжелых поражениях — антибиотики для предупреждения пневмоний.

После оказания помощи все пораженные эвакуируются на этап квалифицированной медицинской помощи, причем со средней и тяжелой степенью лежа и в первую очередь.

Квалифицированная медицинская помощь также состоит из неотложных и отсроченных мероприятий.

Неотложные мероприятия включают:

- проведение полной санитарной обработки со сменой белья и одежды;
- повторное применение атропина: 0.1% раствор по 1-3 мл внутримышечно или внутривенно, поддерживая явления легкой переатропинизации в течение 1-3 суток. На курс от 8 до 50 мл атропина и более, в зависимости от степени тяжести;
- продолжение введения реактиваторов холинэстеразы в вышеуказанных дозировках в зависимости от степени тяжести до истечения двух-трех суток;
- при возникновении судорог или их рецидивов вводят внутримышечно или внутривенно противосудорожные средства (сибазон 0,5% -2-4 мл, 20% 10-20 мл оксибутират натрия, 1% 15-20 мл тиопентал натрия, 3% 0,5-1 мл феназепам);
- проводят санацию ротоглотки и трахеобронхиального дерева;
- при явлениях гипоксии проводят оксигенотерапию, а при угнетении дыхания - ИВЛ ручным или аппаратным методом;

- для купирования делириозных проявлений применяют сибазон, аминазин, тизерцин;
- при бронхоспазме вводят бронходилататоры: эуфиллин 2,4% раствора 10 мл внутривенно, 0,5-1 мл 5% раствора эфедрина гидрохлорида подкожно;
- лечение сердечно-сосудистой недостаточности: сердечные гликозиды - строфантин 0,05% раствора 0,5 мл или коргликон 0,06% раствора 1,0 мл на фоне введения препаратов калия; мезатон 1% раствора 1,0 мл внутримышечно повторно; антиаритмические средства - анаприлин 0,25% раствора 1,0 мл или новокаинамид 10% 5,0 мл внутримышечно или внутривенно;
- проведение дегидратационной терапии при угрозе отека мозга (диуретики);

Отсроченные мероприятия включают:

- назначение десенсибилизирующих средств: димедрол, пипольфен;
- продолжение дезинтоксикационной и симптоматической терапии;
- профилактическое введение антибиотиков (при тяжелой степени).

После оказания помощи легкопораженные остаются для лечения на данном этапе до выздоровления. Пораженные средней степени тяжести эвакуируются на этап специализированной медицинской помощи. Тяжелопораженные, как правило, в течение 1-2 суток нетранспортабельны, в последующем эвакуируются на этап специализированной медицинской помощи.