

Занятие 7. «ТХВ нейротоксического действия (часть 2). Токсины, имеющие военное значение. Токсичные вещества психодислептического действия. Вещества, вызывающие органические поражения нервной системы»

Вспомним, что 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: антагонисты ГАМК (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).

На предыдущем занятии были изучены токсикология и клиника ТХВ, относящихся к группе ингибиторов холинэстеразы, медицинская помощь при отравлениях фосфорорганическими соединениями. На этом занятии вы познакомитесь с остальными представителями ТХВ нейротоксического действия.

Вопрос 1. ТХВ, действующие на ГАМК-реактивные системы.

ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) - нейромедиатор в тормозных межнейронных синапсах ЦНС животных и человека. Установлено, что в основе эффекта лежит усиление нейромедиатором проницаемости возбудимых мембран для ионов хлора, которые под влиянием концентрационного градиента устремляются из внеклеточной среды в клетку и вызывают тем самым гиперполяризацию мембраны.

ГАМК обнаружена во всех структурах ЦНС.

Конвульсанты, действующие на ГАМК-эргический синапс, либо блокируют синтез ГАМК (производные гидразина и др.) и ее высвобождение (тетанотоксин) в синаптическую щель, либо являются физиологическими антагонистами нейромедиатора, взаимодействующими с ГАМК-рецепторами (ГАМК-литики).

Ингибиторы синтеза ГАМК (гидразин)

Гидразин ($\text{NH}_2\text{-NH}_2$) - бесцветная маслянистая жидкость с запахом аммиака. Хорошо растворим в воде, водные растворы обладают щелочными свойствами. Гидразин взрывоопасен. Сильный восстановитель. Поступает в организм перкутанно и ингаляционно.

Гидразин применяется в производстве лекарств (тубазид, фтивазид – противотуберкулезные препараты), пластмасс, резин, инсектицидов, взрывчатых веществ, в качестве консерванта и как компонент ракетного топлива. Может вызывать формирование зон стойкого химического заражения и очаги химического поражения людей при аварийных ситуациях на объектах по производству и хранению, при транспортировке.

В механизме действия гидразинов специфичным считается реакция с витамином В₆. Витамин В₆ в виде пиридоксальфосфата является коферментом декарбоксилаз, монооксидаз, трансминаз. В ткани мозга важную роль играет глутаматдекарбоксилаза, под действием которой из аминокислоты глутамина путем отщепления СО образуются гаммааминомасляная кислота (ГАМК), оказывающая тормозящее действие на ЦНС.

Угнетение моноаминоксидаз приводит к накоплению серотонина и норадреналина. Таким образом, уменьшение содержания ГАМК и повышенное содержание катехоламинов может стать причиной нейротоксического действия гидразина.

В патогенезе отравления имеет также значение поражение печени, нарушение обмена веществ.

Местное действие гидразина проявляется в виде раздражения слизистых глаз и органов дыхания с последующими явлениями воспаления, токсическим отеком легких (ТОЛ), присоединения инфекции. Развитие ТОЛ (при высоких концентрациях паров гидразина) возникает после скрытого периода продолжительностью несколько часов.

При тяжелых острых отравлениях на первый план выступают явления резорбтивного действия с преимущественным поражением нервной и сердечно-сосудистой систем: беспокойство, возбуждение, брадикардия, предсердно-желудочковая блокада, коллапс, миастения, тонико-клонические судороги, опистотонус, а затем парезы и параличи. Наблюдаются также тошнота, рвота и понос. Клиника резорбтивного действия при тяжелых поражениях развивается быстро, уже через 15-20 минут могут возникнуть судороги.

Характерным проявлением интоксикации являются метгемоглобинемия, гемолиз (метгемоглобинообразование более характерно для арильных производных гидразина, например фенилгидразина). Максимум снижения содержания эритроцитов в крови отмечается к 10-м суткам.

Достаточно часто встречающимся проявлением острой интоксикации гидразином является отсроченное во времени поражение печени и почек в форме острого токсического гепатита и токсической нефропатии.

При хронических интоксикациях наиболее ранними симптомами являются функциональные нарушения со стороны печени, вегетативные нарушения и воспалительные изменения слизистых оболочек.

Средства медицинской защиты

- Использование индивидуальных технических средств защиты (средства защиты кожи и органов дыхания) в зоне химического заражения;

- Проведение санитарной обработки пораженных при попадании гидразина на поверхность кожи, в глаза;

- Биохимическим антагонистом гидразина является пиридоксин. Людям, отравленным гидразином, пиридоксин (витамин В6) с лечебной целью вводят в форме 5% раствора в дозе 25 мг/кг (1/4 дозы в/в, 3/4 - в/м); при необходимости инъекцию повторяют через каждые 2 ч.

- Препараты из группы производных бензодиазепина потенцируют действия ГАМК в ГАМК-эргических синапсах центральной нервной системы. Диазепам (седуксен) вводят в дозе 5-10 мг/кг.

ГАМК-литики (бициклофосфаты, норборнан).

Норборнан. Один из самых токсичных синтетических конвульсантов. Кристаллическое вещество, растворимое в воде, оказывает токсический эффект при всех способах введения.

Интоксикация характеризуется наличием скрытого периода около 1,5 часов, после которого следует судорожный период - до 4 часов. Судорожный период характеризуется волнообразным течением. Приступы клонико-тонических судорог сменяются периодами ремиссии.

Фенобарбитал препятствует развитию судорог, вызываемых норборнаном. Производные бензодиазепина (седуксен, реланиум, сибазон) малоэффективны.

Пресинаптические блокаторы высвобождения ГАМК: тетанотоксин

Тетанотоксин продуцируется анаэробными бактериями *Clostridium tetani*, вызывающими инфекционное заболевание "столбняк". Это белок, для людей смертельная доза токсина составляет 0,2 - 0,3 мг.

Судорожную активность тетанотоксина связывают с действием на пресинаптические ГАМК-эргические структуры. Установлено, что при этом блокируется выброс тормозных нейромедиаторов ГАМК и глицина пресинаптическими структурами.

После воздействия скрытый период может продолжаться от нескольких часов до 3-х и более суток. Вслед за общими проявлениями недомогания (головная и мышечная боль, лихорадка, повышение потливости, слабость, сонливость), развивается возбуждение, чувство страха, тризм жевательной мускулатуры, а затем приступы клонико-тонических судорог. Захватываются мышцы спины, конечностей, возникает опистотонус. Приступы судорог провоцируются внешним звуковым и тактильным раздражением. Выраженность судорожных приступов столь велика, что порой приводит к разрывам мышц, компрессионному перелому позвоночника. Сознание, как правило, сохранено. Поэтому субъективно интоксикации переносятся крайне тяжело. Стойкое сокращение дыхательных мышц, диафрагмы и мышц гортани может привести пострадавшего к смерти от асфиксии.

Средства медицинской защиты

С целью профилактики поражения тетанотоксином возможна плановая иммунизация столбнячным анатоксином.

Поскольку интоксикация развивается постепенно, в случае возникновения поражения важнейшая задача медицинской службы состоит в скорейшем выявлении пострадавших.

На догоспитальном этапе при выявлении пораженных перед их эвакуацией, с целью профилактики судорожного синдрома, необходимо ввести нейроплегическую смесь: 2,5% раствор амиनाзина - 2,0; 2% раствор омнопона - 1,0; 2% раствора димедрола - 2,0; 0,05% раствора скополамина - 0,5. Через 30 минут внутримышечно - 5-10 мл 10% раствора гексенала. Бензодиазепины - малоэффективны при поражении тетанотоксином.

Специфическим противоядием токсона является противостолбнячная сыворотка, содержащая антитела к веществу, а также противостолбнячный гамма-глобулин.

В специализированных центрах пострадавших переводят на искусственную вентиляцию легких после предварительной тотальной миорелаксации, и внутримышечно вводят сыворотку по 100000 - 150000 МЕ.

Вопрос 2. Токсины природного происхождения. Поражения ботулотоксином.

Ботулотоксин - белок, продуцируемый микроорганизмами *Clostridium botulinum*. Эти бактерии развиваются в белковой среде в анаэробных условиях и порой являются причиной массовых пищевых отравлений, при использовании испорченных консервов, копченостей, грибов и т.д. (ботулизм).

Ботулотоксин - табельное отравляющее вещество армии США. Смертельная доза токсона для человека составляет около 5 нг/кг массы. В настоящее время известны более 7 серологических типов токсона: А, В, С, D, E, F и т.д., близких по структуре и токсической активности. Ботулотоксин представляет собой протеины с молекулярной массой 150000 дальтон.

Ботулотоксин избирательно блокирует высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах.

Вещество проникает в организм через желудочно-кишечный тракт с зараженной водой и пищей, а при применении его в виде аэрозоля и через органы дыхания. В пищеварительном тракте ботулотоксин не разрушается протеолитическими ферментами и всасывается через слизистые оболочки желудка и кишечника. При ингаляции аэрозоля вещество проникает в дыхательные пути и адсорбируется на поверхности слизистой бронхов, бронхиол и альвеолоцитов, где также происходит его всасывание.

Скрытый период интоксикации составляет от нескольких часов до суток и более (чаще до 36 часов). Продолжительность периода зависит от пути поступления токсона в организм и действовавшей дозы. Наименее продолжителен скрытый период при попадании вещества на раневые поверхности.

В клинике поражения выделяют общетоксический, гастроинтестинальный и паралитический синдромы.

Первые симптомы - это вегетативные реакции (тошнота, рвота, слюнотечение), диплопия и признаки общего недомогания (головная боль, головокружение). Через 1 - 2 суток постепенно развивается неврологическая симптоматика. Усиливается слабость, появляется сухость во рту и сухость кожных покровов.

Основным проявлением интоксикации является постепенно развивающийся паралич поперечно-полосатой мускулатуры. Процесс начинается с глазодвигательной группы мышц (диплопия, нистагм). Ранним признаком отравления является птоз век. Позже присоединяется паралич мышц глотки, пищевода (нарушение глотания), гортани (осиплость голоса, афония), мягкого неба (речь с носовым оттенком, при попытке глотания жидкость выливается через нос). Затем присоединяется парез (а позже и паралич) мимической мускулатуры, жевательных мышц, мышц шей, верхних конечностей и т.д.

Мышечная слабость нарастает в нисходящем направлении и порой первоначально более выражена в проксимальных мышечных группах конечностей (*важный диагностический признак*). Токсический процесс постепенно нарастает.

Иногда лишь на 10 сутки и в более поздние сроки может наступить смерть от паралича дыхательной мускулатуры и асфиксии (при тяжелых поражениях на 3 - 5 день заболевания). Расстройств чувствительность при поражении ботулотоксином не бывает. Сознание у пострадавшего полностью сохранено весь период интоксикации. Не редко присоединяются острые пневмонии, токсический миокардит.

Кардинальными признаками ботулизма являются:

- отсутствие лихорадки;
- полностью сохраненное сознание;
- нормальная или замедленная частота пульса;
- отсутствие нарушений чувствительности;
- симметричность неврологических нарушений.

Летальность при отравлении ботулотоксином составляет от 15 до 30%, а при несвоевременном оказании помощи (введение антиботулинической сыворотки, перевод пострадавшего на искусственную вентиляцию легких и т.д.) может достигать 90%.

Специфическими противоядиями ботулотоксина являются противоботулинические сыворотки (А, В, Е). При подозрении на поражение токсином возможно профилактическое внутримышечное введение сывороток по 1000 - 2000 МЕ каждого типа с последующим наблюдением за пострадавшим в течение 10 - 12 дней. Решение о назначении сывороток достаточно сложно и требует участия квалифицированного специалиста, поскольку с одной стороны эти лекарственные средства не всегда оказываются эффективными (иные серологические типы токсина, быстрое необратимое взаимодействие яда с нервными окончаниями), а с другой - достаточно высока вероятность осложнений, связанных с их применением (анафилаксия, сывороточная болезнь).

При появлении признаков угнетения дыхания необходимо предусмотреть возможность перевода пострадавшего на искусственную вентиляцию легких.

Вопрос 3. Блокаторы Na⁺-ионных каналов возбудимых мембран. Сакситоксин. Тетродотоксин

По названию одного из моллюсков (*Saxidomus*), из ткани которого выделен токсикант, вещество получило название **сакситоксин**. Сине-зелёные водоросли пресноводных водоемов также синтезируют сакситоксин. Имели место случаи отравления скота водой, зараженной этими водорослями. Смертельная доза сакситоксина для человека составляет по разным данным 0,004 - 0,01 мг/кг.

Тетродотоксин обнаружен в тканях целого ряда живых существ, среди которых рыбы (более 70 видов, в том числе семейства Tetraodontidae - четырехзубообразные), лягушки (3 вида), моллюски (1 вид). В Японии, где представитель четырехзубообразных, рыба Фугу, является деликатесом, десятки людей ежегодно отравляются в результате неумелого приготовления блюда.

Место токсического действия сакситоксина и тетродотоксина - возбудимые мембраны нервных клеток и миоцитов. Вещество образует обратимый комплекс с белками натриевых каналов мембран, полностью блокируя при этом вход иона натрия внутрь клетки. Развивающееся снижение артериального давления связывают с блокадой проведения нервных импульсов по симпатическим нервным волокнам, параличом гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Через неповрежденную кожу вещества не проникают. Опасность представляет попадание токсинов на раневые поверхности, а также (прежде всего) потребление воды и пищи, зараженной ядами. Вещества быстро абсорбируются в кишечнике.

Независимо от способа поступления в организм симптомы отравления практически одинаковы.

Спустя 10 - 45 минут появляется тошнота, рвота, боли в животе, понос. Ранними признаками поражения являются парестезии в области рта, губ, языка, десен, распространяющиеся на область шеи, покалывание, ощущение жжения кожи конечностей. Позже развивается бледность кожных покровов, беспокойство, общая слабость, онемение конечностей, возникает ощущение невесомости тела. В тяжелых случаях взгляд фиксирован, зрачковый и корнеальный рефлексы отсутствуют, появляются признаки бульбарных нарушений: затруднение глотания, речи (иногда - афония), нарастают брадикардия и гипотензия, отмечаются гиперсаливация, профузная потливость, понижение температуры тела. Дыхание учащается, становится поверхностным, развивается цианоз губ и конечностей.

Двигательные расстройства проявляются все отчетливее: появляются подергивания отдельных групп мышц, тремор, координация движений нарушается. Постепенно развивающийся паралич охватывает все большие группы мышц, начавшись в области конечностей, он распространяется на другие мышечные группы. Сознание, как правило, сохраняется весь период интоксикации. Смерть наступает от паралича дыхательной мускулатуры и асфиксии в течение 6 - 24 часов от начала интоксикации. Если больной выживает, в течение последующих суток наступает практически полная нормализация состояния, в большинстве случаев, без отдаленных последствий.

Помимо типичной паралитической формы выделяют также гастро-интестинальный и аллергический варианты течения отравления.

Первый вариант проявляется признаками общего недомогания, чувством жажды, саливацией, болями в животе, тошнотой, рвотой, поносом.

Аллергическая форма отравления развивается у отдельных лиц с повышенной чувствительностью к токсинам. Характерно появление экзантем (эритематозная форма). Иногда на коже и слизистых образуются пузыри.

В порядке оказания доврачебной и первой врачебной помощи у пострадавшего необходимо вызвать рвоту, провести зондовое промывание желудка. Специфических средств профилактики и терапии интоксикации нет. Целесообразно перевести пострадавшего на искусственную вентиляцию легких.

Вопрос 4. Общая характеристика и классификация токсичных веществ психодислептического действия.

Психодислептическим называется токсическое действие химических веществ, сопровождающееся нарушением процессов восприятия, эмоций, памяти, обучения, мышления и формированием состояния, характеризующегося неадекватными поведенческими реакциями личности на внешние раздражители.

Основные группы ТХВ психодислептического действия:

- 1. Вещества, обладающие холинолитическим действием:**
 - производные гликолевой кислоты – Би-Зет (BZ);
 - производные бензиловой кислоты – атропин, дитран, амизил.
- 2. Вещества, имеющие структурное сродство с серотином:**
 - производные лизергиновой кислоты – ДЛК (диэтиламид лизергиновой кислоты),
 - производные триптамина – буфотенин, псилоцибин, гармалин (гармин).
- 3. Вещества, имеющие структурное сродство с адрепалином (производные фенилэтиламина):**
 - мескалин,
 - фенамин (амфетамин).
- 4. Вещества, обладающие холиномиметическим действием (имеющие структурное сродство с ацетилхолином):**
 - ФОВ, ФОС,
 - Прозерин
- 5. Вещества растительного происхождения – каннабинолы (марихуана, гашиш)**

Признаки тяжелого поражения психодислептиками достаточно однотипны. Напротив, картина легкого и средней степени тяжести отравления характеризуется значительной полиморфностью и даже при воздействии одного и того же соединения развивающиеся эффекты существенно зависят от индивидуальных личностных особенностей человека и ситуации, на фоне которой произошло поражение.

Тем не менее наблюдения показывают, что можно выделить несколько типичных вариантов течения интоксикации. Так, при отравлениях некоторыми веществами доминирует изменение эмоционального статуса (эйфория и т.д.); другие вещества – преимущественно вызывают нарушения процессов восприятия (иллюзии, галлюцинации и т.д.) с умеренным извращением ассоциативных процессов; третьи - формируют глубокое извращение психической активности, затрагивающее все её стороны (делирий). Эти особенности обусловлены, прежде всего, различными механизмами действия веществ на центральную нервную систему.

По особенностям течения токсического процесса психодислептики разделяют на:

- эйфориогены (каннабинолы);
- галлюциногены;
- делириогены.

Поскольку препараты первой группы вызывают отчетливое психодислептическое действие лишь в дозах, близких к тем, в которых отмечается угнетение сознания, нарушение двигательной активности, а иногда и угнетение дыхательного и сосудодвигательного центров, для экстремальной медицины интерес представляют психодислептики только второй и третьей групп. Некоторые из них ранее предполагали использовать на поле боя в качестве отравляющих веществ, временно выводящих из строя личный состав противника (психотомиметические ОВ). Эти вещества также можно рассматривать как потенциальные диверсионные яды для заражения воды и продовольствия.

Галлюциногенами называют вещества, в клинической картине отравления которыми преобладают нарушения восприятия в форме иллюзий и галлюцинаций, при этом пострадавшие, как правило, не утрачивают контакт с окружающими. К числу галлюциногенов относятся некоторые производные триптамина (ДЛК) и фенилэтиламина (амфетамин), нарушающие проведение нервного импульса преимущественно в серотонинэргических и катехоламинэргических синапсах мозга. Характерной особенностью интоксикации галлюциногенами является отсутствие амнезии на пережитые события.

Делирий способны вызывать все вещества, обладающие центральной холинолитической активностью. Издавна известны случаи отравлений беленой, дурманом, красавкой - растениями, содержащими алкалоиды атропин и скополамин. Наиболее токсичным представителем группы является вещество ВЗ – производное хинуклединилбензилата, находящееся на снабжении армий стран НАТО в качестве ОВ временно выводящего из строя (ОВ психохимического действия).

Вопрос 5. Галлюциногены. Вещество ДЛК (LSD). Механизм токсического действия, клиника отравления, медицинская помощь.

ДЛК (диэтиламид лизергиновой кислоты) - белый порошок без запаха и без вкуса. Трудно растворим в воде, хорошо растворяется в органических растворителях. Температура плавления +83⁰С. Основные пути поступления - ингаляционный и через желудочно-кишечный тракт.

ДЛК обладает центральным и периферическим действием. К числу центральных эффектов ДЛК относится стимулирование синаптических структур, включая синапсы сетевидной (ретикулярной) формации среднего мозга. Именно с этим действием ДЛК связаны такие проявления интоксикации, как развитие мидриаза, гипертермии, гипергликемии, тахикардии, повышенной чувствительности к сенсорным раздражителям. Периферическое действие ДЛК проявляется сокращением мускулатуры матки и сосудов.

В патогенезе интоксикации ДЛК типичным является изменение активности серотонинэргических систем. ДЛК может выступать и как антагонист, и как синергист серотонина в синапсах ЦНС. При этом происходит нарушение передачи импульса как в самой серотонинэргической системе, так и в других нейромедиаторных системах.

Психотомиметическое действие ДЛК также связано с его способностью нарушать метаболизм катехоламинов. Отдельные симптомы отравления, такие, как моторная гиперактивность, тахикардия, гипертензия, мидриаз, гипертермия и другие указывают на преобладание у отравленных симпатикотонии. ДЛК повышает активность катехоламинэргических структур мозга, вследствие чего увеличивается высвобождение норадреналина и развивается дефицит его функциональных запасов.

При отравлении ДЛК отмечают три группы симптомов:

- соматические и вегетативные - головокружение, слабость, тремор, тошнота, сонливость, парестезии, затуманенное зрение; мидриаз, тахикардия, сменяющаяся брадикардией, гипотония или гипертензия;

- перцепционные - искажение формы и цвета, затруднение в фокусировании зрения на объекте, обостренное слуховое восприятие;

- психические - изменения настроения (повышенное, сниженное или раздраженное), нарушение чувства времени, затрудненность в выражении мыслей, симптомы деперсонализации, ощущения, похожие на сновидения, зрительные галлюцинации.

Отравление, как правило, развивается в определенной последовательности: вначале появляются соматические и вегетативные симптомы, затем нарушается перцепция, изменяется настроение, нарушается психика.

Определяющим в клинике являются психические расстройства:

- нарушения восприятия: неестественно яркая и фантастическая окраска окружающего мира, очертания, цвет и форма предметов беспрерывно меняется, как в калейдоскопе (например, плоские предметы приобретают рельефность, неподвижные – двигаются);
- развиваются зрительные галлюцинации (истинные – имеют признаки реально существующих, реже – ложных), которые комбинируют с нарушениями схемы тела (деперсонализация); извращение окружающего мира (дереализация); время то убыстряется, то замедляется (изменение ощущения времени);
- нарушения ориентировки в собственной личности, внимания, сознания, двигательной активности;
- расстройства мышления: замедленность, затрудненность, неожиданные и неясные ассоциации; высказывания могут быть непонятными, общение затруднено, бывают бредовые идеи;
- нарушения эмоциональной сферы: эйфория, гипоманиакальность, дурашливость; реже – подавленное настроение, заторможенность.

Отравленные впадают в состояние страха, страдают манией преследования, настроены недоверчиво и даже враждебно, повышено чувствительны к прикосновениям и иногда реагируют на них импульсивно и злобно.

Первые признаки отравления в зависимости от тяжести его появляются через 15-60 минут после воздействия вещества. Симптоматика достигает максимального развития через 2-5 часов. Общая продолжительность интоксикации составляет 12-24 часа. Возможны спонтанные рецидивы психоза через несколько дней и даже недель.

Амнезии не отмечено: больные помнят происходившее с ними. Это является дифференциально-диагностическим отличием от истинных психозов.

Профилактика и лечение

Для профилактики поражения ДЛК показано использование фильтрующего противогаза (или шлем-маски с респираторным патроном) и проведение частичной санитарной обработки водой с мылом.

Специфического антидота ДЛК нет. В качестве препаратов, используемых для **лечения**, применяют вещества, снижающие психомоторное возбуждение путем воздействия на ЦНС - нейролептики – аминазин (25-75 мг в/м), трифтазин, феназепам, галоперидол (5-15 мг в/м). Они блокируют рецепторы дофамина, альфа-1-норадреналина и некоторые серотониновые

В то же время их эффект ограничен, так как при повышении дозы нейролептиков проявляется их центральное холинолитическое действие и психоз может усилиться.

Показано назначение бензодиазепинов (седуксен) при реакции беспокойства, страхе, умеренном психомоторном возбуждении.

Феназепам применяют в виде 1% раствора по 1-3 мл внутримышечно до купирования психомоторных реакций, проводя затем поддерживающую терапию введением 1 мл препарата в течение 5-7 дней.

Для детоксикации целесообразно назначение активированного угля, солевых слабительных (имеет место элиминация токсиканта в просвет ЖКТ и повторное всасывание ДЛК).

Вопрос 6. Делириогены. Вещество VZ (би-зет). Механизм токсического действия, клиника отравления, медицинская помощь

VZ представляет собой сложный эфир гликолевой кислоты, твердое кристаллическое вещество, без запаха, без вкуса. Вызывает поражения при попадании в организм ингаляционным и пероральными путями.

По фармакологической характеристике VZ относится к центральным м-холинолитикам. VZ имеет значительную скорость проникновения через гематоэнцефалический барьер и активно накапливается в центральной нервной системе.

Основа механизма токсического действия VZ - блокада мускариночувствительных холинореактивных структур в головном мозге и нарушение вследствие этого медиаторной функции ацетилхолина в синапсах центральной нервной системы. Известно, что ацетилхолин принадлежит важная роль как медиатору ЦНС, а холинергические механизмы лежат в основе многих форм поведения, включая обучение и память. В связи с этим понятно, что блокада холинорецепторов ЦНС приводит к нарушению психической деятельности человека.

Но влияние VZ не ограничивается блокадой холинергических структур. VZ существенно изменяет оборот ацетилхолина в структурах головного мозга: угнетает активность холинэстеразы, тормозит синтез ацетилхолина, повышает его расход и изменяет проницаемость гранул с медиатором, вызывая усиление его высвобождения. При этом запасы ацетилхолина в ЦНС истощаются.

Клиника поражения VZ напоминает отравления атропином и другими холинолитиками. Симптоматика включает вегетативные, соматические и психические расстройства.

При действии VZ в малых дозах превалирует вегетативная симптоматика. Вегетативные расстройства: мидриаз, нарушение аккомодации, ближнего видения. Кожа и слизистые оболочки сухие. Небольшое нарушение координации и походки. Речь смазана, но понятна. Тахикардия (ЧСС до 100 в мин.), АД и ЧДД обычно в норме. Одновременно наблюдаются заторможенность, оглушенность, замедление мышления, ухудшение интеллектуальной работоспособности. Ориентировка и критика к своему состоянию сохранены.

Вдыхание аэрозоля VZ в достаточно высоких концентрациях приводит к развитию интоксикации, которая характеризуется следующей динамикой:

1-4 час - тахикардия, головокружение, нарушение походки и речи, атаксия, рвота, сухость во рту, затуманенное зрение, спутанность сознания и оцепенение, переходящее в ступор;

4-12 час - неспособность адекватно реагировать на внешние раздражители или передвигаться, потеря связи с окружающей средой, нарушение памяти, затруднения в концентрации внимания, полная потеря логической связи мыслей, зрительные, слуховые и осязательные галлюцинации, колебания настроения от эйфории до дисфории; возможно агрессивное поведение;

Вегетативные расстройства: выраженный мидриаз, сухость кожи и слизистых, гиперемия кожи, атаксия, тахикардия (ЧСС до 150 в мин), повышение АД, тахипноэ, выраженная гипертермия до 39-40⁰ С, длительная задержка мочеиспускания.

12-96 час - усиление активности, беспорядочное, непредвиденное поведение, постепенное возвращение к нормальному состоянию.

Характерным и тяжелым проявлением интоксикации является психомоторное возбуждение. При этом пораженные мечутся, не реагируют на препятствия, проявляют агрессивность и сопротивляются при попытках ограничения их активности.

Характерный симптом: микроптические галлюцинации, пораженный "видит" мелких животных, насекомых, людей.

Отмечается полная амнезия.

При выраженных расстройствах дыхания и сердечной деятельности, высокой температуре окружающего воздуха возможны смертельные исходы.

Профилактика и лечение.

Основным средством профилактики является использование фильтрующего противогаза (ОФП) или шлем-маски ОФП и респираторного патрона, а также частичная санитарная обработка водой, при возможности с мылом, проводимая в два этапа - в очаге применения VZ и после выхода из очага.

Антидотом VZ является аминостигмин (обратимый ингибитор холинэстеразы), выпускаемый в виде 0,1% раствора в ампулах по 1 мл, а также прозерин и галантамин.

Аминостигмин применяется независимо от степени поражения и времени, прошедшего после возникновения первых клинических симптомов. 2 мл 0,1% раствора аминостигмина вводят внутримышечно и наблюдают за снижением патологических симптомов в течение 30-40 минут. В том случае, если симптомы поражения не снялись, вводят еще 1 мл и далее, при необходимости, по 1 мл, но не более 10 мл в сутки. Таким образом, препарат вводят трое суток. Далее, до 7-9 дня лечения проводят поддерживающую терапию введением 1-2 мл аминостигмина в сутки.

Возможно совместное применение аминостигмина и пирацетама (10% раствор в ампулах по 10 мл). При этом сроки лечения пораженных сокращаются вдвое.

Выраженное психомоторное возбуждение купируют введением: промедола, галоперидола 0,5%- 1-2 мл, диазепама.

Для купирования выраженных психотических проявлений (при этом купируются и вегетативные нарушения) используются: оксибутират натрия (ГОМК) 2% - 30-50 мл внутривенно капельно или медленно струйно + гексенал или тиопентал + пираретам 20%-5 мл (4-6 г или 20-30 мл в сутки).

Противопоказано введение аминазина, так как он обладает центральным М-холинолитическим действием и усиливает интоксикацию!

В связи с угрозой перегревания при действии ВЗ, особенно в жаркое время года, применяют влажные обертывания, помещение пострадавших в прохладную комнату.

Мидриаз купируют закапыванием в глаза 0,01% раствора армина. Для купирования тахикардии используют 0,25% раствор анаприлина, который вводят по 1-2 мл.

Дифференциальная диагностика поражений, характеризующихся психотическими проявлениями

<i>Клинические проявления</i>	<i>Би-Зет</i>	<i>ДЛК</i>	<i>ФОС (легкая степень поражения)</i>	<i>Острые реактивные состояния</i>
Делирий	Наиболее ярко проявляется при средней и тяжелой степени интоксикации	Не характерен (возможен при действии токсических доз)	Не наблюдается	Не характерен
Расстройство памяти	Характерно	Нет	Нет	Амнезия на события острого периода
Чувство изменения личности	Нет	Характерно	Нет	Нет
Расстройство «схемы тела»	Незначительно (чувство легкости или тяжести тела)	Весьма характерны различные и сложные нарушения	Нет	Нет
Особенности галлюцинаций	Характерны микроптические, предметные (люди, животные)	Орнаменты, узоры, калейдоскопическая смена их	Отсутствуют	Отсутствуют
Мидриаз и нарушения аккомодации	Выражены	Незначительные	Миоз	Часто мидриаз
Сухость кожи и слизистых	Характерны и выражены	Не характерно. Часто – гипергидроз и саливация	Усиление секреции всех желез	Возможно

Вопрос 7. Вещества, вызывающие органические поражения нервной системы. Отравления таллием

Таллий принадлежит к группе алюминия. Это кристаллический, бело-голубой металл. На воздухе окисляется, покрываясь пленкой коричневатого-черного оксида. Таллий высокоактивный элемент. Известно, по крайней мере, 18 природных соединений таллия. Наиболее распространенное соединение — сульфат таллия.

Таллий — сильный токсикант, поражающий центральную и периферическую нервную систему, желудочно-кишечный тракт, почки, кожу и ее придатки. Он опасен при остром и хроническом воздействии.

Основные области потребления таллия — это производство электроники, фотоэлектрических элементов, ламп, сцинтилляционных счетчиков. Таллий также применяют для изготовления оптических линз, красителей, как катализатор в химическом синтезе, в производстве искусственных ювелирных изделий.

Острые отравления таллием, как правило, являются следствием случайного или преднамеренного приема больших доз солей металла *per os*. Возможны также ингаляционные поражения металлической пылью или парами металла, а также отравления при попадании его на кожу.

Всасывание вещества осуществляется всеми возможными путями: через кожу, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей — быстро (в течение 1 ч) и практически полностью. Соединения таллия в руках неопытного человека представляют большую опасность как для него самого, так и для окружающих.

После проникновения в кровь элемент быстро распространяется в организме. Наибольшее количество концентрируется в почках. Высокое содержание определяется также в слюнных железах, сердечной мышце, печени.

Основные пути выделения — через почки и желудочно-кишечный тракт. Слюнными железами таллия выделяется в 15 раз больше, чем почками. Однако выделившееся со слюной вещество опять поступает в кишечник, где вновь всасывается. Период полувыведения из организма человека — около 30 сут.

При однократном приеме даже высоких доз токсиканта клиническая картина отравления развивается после продолжительного скрытого периода (до 12—14 ч и более). При пероральной интоксикации первыми симптомами являются тошнота, рвота, общая слабость, бессонница, усиленное слюноотделение. Затем, в течение последующих 2-14 дней появляются боли в животе, запоры, ощущение тяжести в желудке. Другие клинические проявления интоксикации таллием развиваются также медленно, в течение нескольких недель. Одним из признаков отравления таллием является симптом в виде черного веретенообразного утолщения длиной 1 мм в прикорневой части растущего волоса. Поражения кожи проявляются эритемой, ангидрозом, симптомами себореи, потерей волосяного покрова, шелушением кожных покровов, нарушением нормального роста ногтей.

Неврологические симптомы характеризуются невритами, преимущественно нижних конечностей. Появляются характерные сенсорные нарушения в виде парестезии, онемения конечностей, болезненности по ходу нервных стволов. Через 1—3 нед. развиваются атаксия, тремор конечностей, болезненность по ходу нервов усиливается. Мышечные рефлексы сохраняются обычно достаточно долго. Поражение блуждающего нерва сопровождается тахикардией, умеренной гипертензией, парезом кишечника. Психические расстройства проявляются депрессией и психозом. Выздоровление происходит медленно и растягивается на месяцы.

При тяжелых смертельных интоксикациях после скрытого периода появляются рвота, кровавый понос, беспокойство, чувство тревоги, делирий, галлюцинации, судороги, кома. Смерть развивается в течение нескольких суток в результате угнетения сердечной деятельности, шока, нарушения функций почек.

Механизм токсического действия.

В основе токсического действия таллия лежит его способность повреждать клеточные структуры, в которых он накапливается (цитотоксичность), нарушая при этом свойства биомолекул. Основными молекулами-мишенями являются структурные белки, каталитические центры ферментов, транспортные системы биомембран.

Действие таллия на белки может приводить к перераспределению зарядов внутри макромолекул и в результате изменению их третичной структуры и биологической активности. Таллий взаимодействует с митохондриями, эндоплазматическим ретикулумом, лизосомами, вызывая их повреждение. Нарушаются механизмы трансмембранного движения ионов и других биологически активных веществ.

Токсическое действие таллия на нервные клетки и миоциты обусловлено его конкуренцией с ионом калия за трансмембранный перенос ионов (блокатор «Na-K-АТФ-азного насоса»). Замещение калия таллием в возбудимых клетках приводит к тому, что процесс реполяризации клеточных мембран замедляется. Клетки становятся более чувствительными к возбуждающему сигналу.

Средства медицинской защиты

При пероральном отравлении промыть желудок 1% раствором йодистого натрия или 3% раствором натрия тиосульфата.

Рекомендуют применение хлористого калия в сочетании с активированным углем — *per os* (терапия продолжается в течение нескольких недель, а иногда и месяцев).

Имеются указания на эффективность использования при острой интоксикации таллием ферроцианоферрат калия. Препарат назначают *per os* в дозе 250 мг/кг в сутки в 50 мл 15% маннитола в два приема (до 10 г два раза в день). Ферроцианоферрат калия не всасывается в желудочно-кишечном тракте. Ион калия, образующийся при диссоциации вещества в кишечнике, всасывается во внутренние среды организма и вытесняет таллий, который, выделяясь в просвет кишечника, связывается с ионом ферроцианоферрата и выводится из организма.

Вопрос 8. Отравления тетраэтилсвинцом (ТЭС)

ТЭС применяют в качестве антидетонатора, который добавляют к различным сортам бензина с целью улучшения их эксплуатационных свойств.

ТЭС обладает высокой токсичностью. При тяжелых вариантах течения у отравленных обнаруживаются признаки органического поражения центральной нервной системы: атаксия, тремор, амимия, оглушенность или эйфория, нарушение памяти, тактильные иллюзии (ощущение инородного тела во рту). При легких отравлениях процесс более не прогрессирует, но период выздоровления продолжается 2—4 нед.

Период разгара характеризуется клинической картиной острых нервно-психических нарушений. Формируется делириозный симптомокомплекс: устрашающие зрительные (реже тактильные, обонятельные, слуховые) галлюцинации, бред преследования, физического воздействия, психомоторное возбуждение, нарушение ориентации в окружающей обстановке. Температура тела резко повышается (до 40° С). Усиливаются признаки органического поражения мозга: отмечается атаксия, дизартрия, нарушение координации движений, птоз, парез лицевого нерва, патологические рефлекссы, появляются приступы беспорядочных сокращений различных групп мышцы или мышц всего тела. При крайне тяжелых отравлениях ТЭС психомоторное возбуждение может смениться депрессией, адинамией, гипотонией (пульс становится учащенным, нитевидным). Нарушается дыхание, развивается цианоз, иногда формируется отек легких (признак острой сердечной недостаточности). На этом фоне пострадавшие нередко погибают.

Если не наступил летальный исход, болезнь переходит в период выздоровления, который продолжается в течение двух и более месяцев. У больных нарушена память, отмечаются утомляемость, вялость, заторможенность (признаки кататонии), кошмарные сновидения, галлюцинации. Часто случаи отравления заканчиваются стойкими нарушениями психики.

Механизм токсического действия

ТЭС обладает прямым цитотоксическим действием на нервные клетки (особенно, головного мозга), вызывая их повреждение вплоть до некробиоза и некроза. Механизм цитотоксичности ТЭС до конца не выяснен. Полагают, что в основе процесса лежит нарушение пластического обмена в клетках, обусловленное связыванием свинца с биомолекулами, в состав которых входят amino-, карбокси-, имидазол-, фосфатные и SH-группы. Результатом такого взаимодействия является денатурация молекул, нарушение их свойств и функций.

Свинец в нервных клетках конкурирует с двухвалентными металлами, такими как Ca^{2+} и Zn^{2+} . В итоге угнетается активность большого числа ион-зависимых ферментов (аденилатциклазы, Na-K-АТФазы и т. д.), нарушается синтез белка в клетках, повреждаются процессы, проходящие в митохондриях (угнетение окисления жирных кислот, декарбоксилирования пировиноградной кислоты, снижаются запасы макроэргов) и т. д.

Существенно страдает обмен дофамина в ЦНС, усиливается выброс дофамина окончаниями дофаминергических нейронов в гипоталамусе, лобных отделах коры мозга; нарушается обратный захват нейромедиатора соответствующими нейронами клеток. Одновременно повышается тонус холинергических структур: уровень ацетилхолина в ткани мозга возрастает, активность холинэстеразы снижается. Повреждение дофаминергических и холинергических систем мозга обусловлено тесным структурно-функциональным взаимодействием этих двух нейромедиаторных систем ЦНС.

Для профилактики отравлений проводят частичную санитарную обработку открытых участков кожи, зараженной ТЭС, в зависимости от условий можно использовать: ИПП, бензин и керосин с последующим обмыванием кожи теплой водой с мылом, 10-15% раствор хлорамина в 70° спирте. С

целью предотвращения всасывания яда в желудочно-кишечном тракте вызывают рвоту, назначают активированный уголь, проводят зондовое промывание желудка.

Лечение. При появлении признаков психомоторного возбуждения (на догоспитальном этапе) назначают седативные средства: барбитураты, бензодиазепины, нейролептики, 25% раствор сернокислой магнезии (по 3-5 мл внутривенно). Облегчая течение интоксикации, эти средства, тем не менее, не устраняют проявлений токсического процесса, обусловленных органическим повреждением нервной ткани. Применение наркотических анальгетиков противопоказано!