Курсовая работа

Токсичные химические вещества нейротоксического действия

План

Вступление

. Классификация токсичных химических веществ нейротоксического действия. Физико-химические и токсические свойства фосфорорганических соединений

. Механизмы токсического действия фосфорорганических соединений

. Клиническая картина, профилактика и общие принципы оказания медицинской помощи при поражениях фосфорорганическими соединениями

. Классификация психодислептиков, физико-химические и токсические свойства Би-Зет и ДЛК

. Механизмы токсического действия, клиническая картина, профилактика и общие принципы оказания медицинской помощи при поражениях психодислептиками

Заключение

Литература

Вступление

Нейротоксичность - это способность химических веществ, действуя на организм, вызывать нарушение структуры и/или функций нервной системы. Нейротоксичность присуща большинству известных веществ. Она может быть следствием прямого, или опосредованного 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.

Нейротоксиканты - вещества, для которых порог чувствительности нервной системы (отдельных её гистологических и анатомических образований) существенно ниже, чем других органов и тканей.

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.

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 смертельных острых отравлениях, не вызывают видимой альтерации нервной ткани. Для веществ второй группы, напротив, характерно токсическое действие, сопровождающееся, прежде всего деструктивными изменениями в отделах ЦНС и ПНС.

Часть нейротоксикантов вызывают при остром воздействии тяжелые нарушения нервной регуляции функций жизненно важных органов и систем. Для них характерно близкое значение доз, провоцирующих утрату боеспособности (непереносимые дозы) и оказывающих смертельное поражение (смертельные дозы). Поражения этими токсикантами характеризуются большим числом смертельных исходов, а в структуре санитарных потерь преобладают тяжело пораженные, требующие оказания помощи по жизненным показаниям.

ТХВ, обладающие такими свойствами, по большей части относятся к веществам смертельного действия.

В основе клиники поражения другими нейротоксикантами лежит преимущественно нарушение функций высшей нервной деятельности. Для основных представителей этой подгруппы характерно более чем тысячекратное различие доз, вызывающих нарушение боеспособности и смерть. Поэтому, как правило, в очагах поражения формируются преимущественно транзиторные токсические реакции и легкие формы отравления, не совместимые с выполнением боевой задачи. Случаи смертельного поражения встречаются редко. Такие вещества относятся к временно выводящим из строя. Фосфорорганические соединения (VX, зоман, зарин) относятся к первой подгруппе, психодислептики (BZ) - ко второй.

Большинство промышленных токсикантов, пестицидов, лекарственных средств (применение которых возможно в качестве диверсионных агентов), занимают промежуточное положение между смертельно действующими токсичными химическими веществами и временно выводящими из строя.

1. Классификация токсичных химических веществ нейротоксического действия. Физико-химические и токсические свойства фосфорорганических соединений

.1 Классификация токсичных химических веществ нейротоксического действия

Среди токсичных химических веществ нейротоксического действия, вызывающих преимущественно функциональные нарушения нервной системы, можно выделить две основные группы:

♦♦♦ Нервно-паралитического действия;

♦♦♦ 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. 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, карбофос, дихлофос и др.);

2. Производные карбаминовой кислоты (пропуксор, 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 не только строением, но и особенностями токсического действия (таб. 1). Часть веществ при тяжелых интоксикациях вызывают развитие судорожного синдрома, комы и гибели пострадавшего от остановки дыхания и сердечной деятельности. Другие - первично вызывают паралич произвольной мускулатуры, в том числе и дыхательной, и гибели от асфиксии.

Таблица 1. Классификация нервно-паралитических ТХВ в соответствии с особенностями их токсического действия на организм

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

Классификация ТХВ нервно-паралитического действия в соответствии с механизмами, посредством которых они инициируют токсический процесс, представлена в таб. 2.

Таблица 2. Классификация нервно-паралитических ТХВ в соответствии с механизмами токсического действия на организм

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Действующие на холинореактивные синапсы | 1.1. Ингибиторы холинэстеразы: • ФОС, карбаматы |
|  | 1.2. Пресинаптические блокаторы высвобождения ацетилхолина: ботулотоксин |
| 2. Действующие на ГАМК-реактивные синапсы | 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 |

1.2 Физико-химические и токсические свойства фосфорорганических соединений

Фосфорорганические соединения нашли применение как инсектициды (хлорофос, карбофос и др.), лекарственные препараты (фосфакол, армин и т.д.). Наиболее токсичные представители группы приняты на вооружение армий целого ряда стран в качестве боевых отравляющих веществ (зарин, зоман, Vx). Поражение ФОС людей возможно при авариях на объектах по их производству, при применении в качестве ОВ или диверсионных агентов.

Впервые ФОС были синтезированы Тенаром в 1846 г. В нашей стране основоположником химии ФОС был А.Е. Арбузов, предложивший в 1905 г. новый метод их синтеза. На токсические свойства этих соединений внимание было обращено только в 1932 г., когда Ланге и Крюгер впервые описали симптомы отравления диметил- и диэтилфторфосфатом, синтезированными в процессе поиска новых инсектицидов. Бесспорная практическая значимость таких средств явилась причиной масштабных исследований, направленных на всестороннее изучение нового класса биологически активных веществ. Так, за короткий промежуток времени только в Германии, в лаборатории Шрадера, с целью изыскания все новых средств борьбы с вредными насекомыми было синтезировано и изучено более 2000 ФОС, среди которых многие обладали высокой токсичностью и для млекопитающих. Это послужило поводом для создания на их основе новых образцов химического оружия. К началу второй мировой войны химиками Германии были синтезированы такие высокотоксичные отравляющие вещества, как табун, зарин, несколько позже - зоман. Одновременно были определены перспективы изыскания еще более токсичных для человека соединений, что на практике было реализовано Таммелином (1955), синтезировавшим метилфторфосфорилхолин, явившийся прообразом новой группы ФОВ, обозначаемых как V-газы (Ух). В 70 - 80-х гг. ХХ столетия была разработана технология применение ФОВ в так называемых бинарных боеприпасах. При этом два относительно мало ядовитых химических соединения хранятся, транспортируются и размещаются в боеприпасах раздельно. Компоненты смешиваются лишь после выстрела и образуют на пути к цели в ходе химической реакции высокоядовитое ОВ. Чрезвычайно высокая токсичность и особенности физико-химических свойств, позволяющие быстро создавать обширные очаги химического заражения, до недавнего времени делали ФОВ (зарин, зоман, V-газы) наиболее опасными из всех известных ОВ. В соответствии с международными договоренностями, запасы ФОВ в большинстве стран мира подлежат уничтожению.

В настоящее время исследования в области создания все новых биологически активных веществ на основе ФОС продолжаются.

ФОС - производные кислот пятивалентного фосфора. Все токсичные соединения фосфорной (1), алкилфосфоновой (2) и диалкилфосфиновой (3) кислот имеют структуру:

Фосфор с помощью двойной связи соединен с атомом кислорода или серы; двумя связями - с алкил-, алкокси- арил-, моно- или диалкиламиногруппами и т.д. (R1, R2); пятая (Х) - насыщена группой, относительно легко отщепляющейся от атома фосфора (F-, CN-, - ОR, -SR и т.д.). За счет высвобождающейся при этом валентности, ФОС и взаимодействует с активными центрами ряда энзимов.

Структурные формулы некоторых ФОС представлены на рис. 1.

Все ФОС обладают высокой реакционной способностью. Особое значение придают реакциям фосфорилирования, гидролиза и окисления, поскольку именно эти реакции определяют стойкость токсикантов в окружающей среде, имеют отношение к метаболизму и механизму токсического действия ядов в организме, на них основаны некоторые принципы дегазации, обнаружения, антидотной профилактики и терапии интоксикаций.

ФОС при взаимодействии с водой подвергаются гидролизу с образованием нетоксичных продуктов. Скорость гидролиза ФОС, растворенных в воде, различна (например, зарин гидролизуется быстрее, чем зоман, а зоман - быстрее, чем V-газы).

В результате реакции окисления, ФОС также разрушаются, однако в ряде случаев (при окислении фосфотионатов до фосфатов) некоторые вещества даже повышают свою активность. Это иллюстрируется примером

Токсичность параоксона для человека выше, чем паратиона.

Важнейшие свойства фосфорорганических отравляющих веществ представлены в табл. 3-5.

Таблица 3 Основные свойства зарина

|  |  |
| --- | --- |
| Зарин | GВ |
| Химическое название | изопропил метилфосфонофторид |
| Агрегатное состояние | бесцветная жидкость |
| Молекулярный вес | 140,10 |
| Плотность пара (по воздуху) | 4,86 |
| Плотность жидкости | 1,089 |
| Точка кипения | 1580С |
| Концентрация пара в воздухе (мг/м ) | 11300 (при 200С) |
| Температура разрушения | полное разрушение в течение 2,5 часов при 1500 |
| Растворимость в воде (%) | 100 |
| Скорость гидролиза | быстрый гидролиз в щелочной среде |
| Продукт гидролиза | в кислой среде HF; в щелочной среде изопропиловый спирт и полимеры |
| Растворимость в липидах | хорошая |
| Стабильность при хранении | стабилен в стальных контейнерах при 650. Чем чище вещество, тем стабильнее |
| Действие на металлы | легкое коррозийное |
| Запах | Отсутствует |
| Среднесмертельная токсодоза | 100 мг.мин/м - в состоянии покоя; |

Таблица 4

|  |  |
| --- | --- |
| (ингаляционно) | 35 мг.мин/м - при физической нагрузке |
| Средненепереносимая токсодоза (ингаляционно) | 75 мг.мин/м3 - в покое; 35 мг.мин/м - при физической нагрузке |
| Скорость детоксикации | быстро детоксицируется; |
| Кожные эффекты (жидкость) среднесмертельная доза | 1,7 г/человека. Пары также проникают через неповрежденную кожу. |
| Среднесмертельная токсодоза (пара через кожу, при защищенных органах дыхания) | 12000 мг.мин/м3 для обнаженного человека, 15000 мг.мин/м3, для человека, находящегося в обычном обмундировании |
| Средненепереносимая токсодоза (пара через кожу) | 8000 мг.мин/м3 для человека в обычном обмундировании |
| Стойкость | Зависит от средств доставки и погодных условий (в среднем - до 5 суток) |

Таблица 5 Основные свойства зомана

|  |  |
| --- | --- |
| Зоман | GD |
| Химическое название | пинаколиловый эфир метилфторфосфоновой кислоты |
| Агрегатное состояние | бесцветная жидкость |
| Молекулярный вес | 182,2 |
| Плотность пара (по воздуху) | 6,33 |
| Концентрация пара в воздухе (мг/м3) | 3000 (при 200С) |
| Плотность жидкости | 1,02 |
| Температура кипения | 1980 |
| Температура разрушения | нестабилизированное вещество разрушается при 1300 в течение 4 часов, стабилизированное - 200 часов |
| Растворимость в воде (%) | 1,5 |
| Скорость гидролиза | в присутствии NaOH (5%) полное разрушение в течение 5 минут |
| Продукт гидролиза | HF |
| Растворимость в липидах | Высокая |
| Стабильность при хранении | менее стабилен, чем GB |

Таблица 6

|  |  |
| --- | --- |
| Запах | фруктовый; при наличии примеси - камфорный |
| Среднесмертельная токсодоза (ингаляционно) | 70-100 мг.мин/м3 |
| Кожные эффекты | чрезвычайно токсичен при действии через кожу |
| Средненепереносимая доза через кожу (жидкая форма) | 0,35 г/человека |
| Необходимость защиты | противогаз, защита кожных покровов |
| Стойкость | зависит от способа применения и погодных условий |

Таблица 7 Основные свойства фосфорилтиохолина (Vx)

|  |  |
| --- | --- |
| V-газы | Ух |
| Агрегатное состояние | жидкость янтарного цвета |
| Молекулярный вес | 267,4 |
| Плотность пара (по воздуху) | 9,2 |
| Плотность жидкости | 1,008 (при 250) |
| Температура замерзания | ниже -510 С |
| Температура кипения | 300° С |
| Концентрация пара (мг/м3) | 5 (при 200С) |
| Скорость и температура разрушения | период полураспада - 36 ч при 1500 С; 1,6 ч - при 2000 С; 36 с - при 295 С;0 |
| Скорость гидролиза | период полураспада при 250, рН 2-3 - 100 дней; |
| Продукты гидролиза | диэтилметилфосфонат; |
| Растворимость в липидах | очень высокая |
| Стабильность при хранении | относительно стабильно при комнатной температуре |
| Действие на металлы | практически отсутствует |
| Среднесмертельная токсодоза (ингаляционно)) | 30 мг.мин/м3 |
| Средненепереносимая токсодоза (ингаляционно) | 50 мг.мин/м3 |
| Кожная токсичность | чрезвычайно токсичен при попадании на кожу и слизистые глаз |
| Средненепереносимая доза (через кожу) | 0,006 г/человека |
| Защита | противогаз, защитная одежда |
| Стойкость | зависит от способа применения и погодных условий |

Как видно из представленных данных ФОВ образуют зоны стойкого химического заражения. Прибывающие из зоны заражения пораженные ФОВ представляют реальную опасность для окружающих.

нейротоксикант психодислептик фосфорорганический

2. Механизмы токсического действия фосфорорганических соединений

Все эффекты, выявляемые на начальных этапах развития интоксикации ФОС, могут быть объяснены явлением гиперактивации холинэргических механизмов передачи нервного импульса в ЦНС и на периферии. В основе феномена, как установлено, лежит способность токсикантов угнетать активность ацетилхолинэстеразы, а также некоторые другие механизмы действия на холинэргические структуры, в частности, непосредственное взаимодействие с холинорецепторами, сопровождающееся прямым холиномиметическим эффектом, и повышением чувствительности холинорецепторов к ацетилхолину и негидролизуемым холиномиметикам (холиносенсибилизирующее действие).

Антихолинэстеразное действие. ФОС являются ингибиторами АХЭ, практически необратимо взаимодействующими с ее активным центром. В результате их действия угнетается процесс разрушения АХ в синапсах. Так, при отравлении ФОС существенно возрастает содержание ацетилхолина в мозге (более чем в три раза). Медиатор накапливается в синаптической щели и вызывает стойкое перевозбуждение постсинаптических холинэргических рецепторов (непрямое холиномиметическое действие ФОС). Перевозбуждение холинорецепторов избытком ацетилхолина приводит к стойкой деполяризации постсинаптических мембран, иннервируемых клеток. Это, в свою очередь, первоначально сопровождается гиперактивацией центральных и периферических М- и Н- холинореактивных механизмов передачи нервных импульсов, а затем, в случае крайне тяжелого отравления, - блоком проведения нервного импульса, преимущественно в Н- холинэргических синапсах. Таким образом, отравление ФОС, по сути - отравление эндогенным ацетилхолином, накапливающимся в крови и тканях, вследствие прекращения его разрушения ферментом ацетилхолинэстеразой.

Легкое поражение ФОС, как правило, развивается при угнетении АХЭ более чем на 40%, средней степени тяжести - более 70%, тяжелой - около 90%.

Способность ФОС взаимодействовать с активным центром энзима объясняют структурным сходством молекул ядов с молекулой ацетилхолина. Некоторые ФОС (зарин, диизопропилфторфосфат и др.) имитируют сложноэфирную часть молекулы медиатора, поскольку группировка (Р=О) поляризована так же, как и карбонильная (С=О) группа ацетилхолина. Другие ФОС (например, фосфорилхолины) могут имитировать как эфирную, так и катионную часть ацетилхолина. При этом катионная головка, взаимодействуя с анионным участком активного центра фермента, обеспечивает ориентацию на нем токсиканта, а фосфорсодержащая часть молекулы яда взаимодействует с эстеразным центром. И в первом и во втором случае взаимодействие ФОС с активным центром ацетилхолинэстеразы приводит к образованию прочной ковалентной связи атома фосфора с гидроксильным радикалом серина, входящего в структуру эстеразного участка активного центра холинэстеразы, вызывая его фосфорилирование.

Таким образом, можно представить, что взаимодействие фермента с ФОС проходит по тому же механизму, что и с ацетилхолином. Взаимодействие ацетилхолина, зарина и VX с активным центром холинэстеразы показано на рис. 2.

Чем выше структурное сходство ФОС с ацетилхолином, тем, как правило, выше его антихолинэстеразная активность и токсичность.

Принципиальное различие во взаимодействии ацетилхолина и ФОС с АХЭ состоит в том, что реакция декарбоксилирования активного центра после гидролиза АХ проходит практически мгновенно и энзим снова восстанавливает способность взаимодействовать с субстратом, а дефосфорилирование - протекает медленно. Причем с течением времени изначально обратимая связь ФОС-АХЭ, которая может разрушаться спонтанно («спонтанная реактивация») или с помощью некоторых веществ, вводимых отравленному (реактиваторы АХЭ), становится необратимой, неспособной к разрушению. Таким образом, взаимодействие ФОС и АХЭ проходит в две фазы и может быть представлено следующим образом:

Процесс превращения образовавшейся в первой фазе обратимо фосфорилированной холинэстеразы в необратимо связанную форму называется «старением» фосфорилхолинэстеразы. Скорость как «спонтанной реактивации» АХЭ (и самопроизволное восстановление ее активности), так и «старения» зависит от структуры ФОС, а именно от строения алкильных радикалов при атоме фосфора. Чем «тяжелее» радикалы, тем ниже скорость «спонтанной реактивации» и выше скорость «старения». Поэтому АХЭ, ингибированная VX (R -OC2H5), стареет чрезвычайно медленно, зарином (R -ОСН(СН3)2) - в течение нескольких часов, зоманом (R -OCНСН3С(СH3)3) - в считанные минуты. В основе «старения» лежит процесс отщепления от атома фосфора, связанного с активным центром энзима, алкильных радикалов.

В настоящее время обнаружены соединения (гидроксиламин, гидроксамовые кислоты, оксимы), способные, взаимодействуя с остатком ФОС, связанного с АХЭ, отрывать его от молекулы энзима (если не произошло его «старение») и тем самым восстанавливать ферментативную активность. Такие вещества, получившие название реактиваторов холинэстеразы, при своевременном введении отравленному существенно ослабляют выраженность токсического процесса, что подтверждает справедливость антихолинэстеразной теории действия ФОС.

Даже ингибированная Vх ацетилхолинэстераза, «стареющая» с минимальной скоростью, а «спонтанно реактивирующаяся» относительно быстро, дефосфорилируется в течение нескольких суток. Вот почему ФОС называют необратимыми ингибиторами холинэстеразы.

ФОС называют также конкурентными ингибиторами АХЭ. За активный центр энзима ФОС конкурируют не только с ацетилхолином, но и с ингибиторами энзима из других классов соединений, в частности с карбаматами. Последние вызывают обратимое карбамилирование активного центра АХЭ и потому называются обратимыми ингибиторами АХЭ. Установленная в опытах in vitro и in vivo способность обратимых ингибиторов холинэстеразы (прозерина, галантамина и т.д.) защищать холинэстеразу от угнетения ФОС, предупреждать действие этих ядов на органы и системы и, тем самым, препятствовать развитию интоксикации используется на практике при разработке профилактических антидотов ФОС (см. ниже).

Холинэстеразная активность выявляется не только в синаптических структурах, но и в крови человека. Причем в мембране эритроцитов содержится ацетилхолинэстераза, по сути идентичная энзиму нервной ткани, а в плазме крови - бутирилхолинэстераза, отличающаяся от АХЭ более высоким сродством к эфирам холина и жирных кислот с большей молекулярной массой, чем ацетат (например, бутирилхолину - эфиру холина и масляной кислоты). ФОС, при поступлении в организм, угнетают оба типа холинэстераз крови. Степень инактивации энзимов пропорциональна степени угнетения активности синаптической ацетилхолинэстеразы. Это явление используется для диагностики интоксикации ФОС, а также для верификации степени тяжести поражения. При отсутствии иных причин, снижение активности холинэстеразы крови более чем на 5 0% свидетельствует об интоксикации антихолинэстеразными ядами. При необходимости контролировать состояние синаптического энзима, для исследования можно изучать активность АХЭ в эритроцитах, выделенных методом центрифугирования.

Способность ФОС угнетать холинэстеразу используют также для индикации ФОС в воде, продовольствии и т.д. (биохимический метод индикации).

Действие на холинорецепторы. Из возможных неантихолинэстеразных механизмов наиболее важным является действие ФОС на холинорецепторы. Поскольку и холинорецепторы, и холинэстераза адаптированы к одному и тому же нейромедиатору, ингибиторы холинэстеразы могут проявить активность и по отношению к холинорецепторам.

По-видимому, блокада проведения нервно-мышечного сигнала, развивающаяся при смертельной интоксикации ФОС, связана не только со стойким деполяризующим действием избыточного количества ацетилхолина, но и с прямым действием ФОС на нервно-мышечные синапсы (по типу действия деполяризующих миорелаксантов).

Сенсибилизирующее действие на холинорецептор зарина, ДФФ и других ФОС, проявляется, в частности, существенным повышением чувствительности отравленных экспериментальных животных к холиномиметикам, негидролизуемым ацетилхолинэстеразой (никотину, ареколину и т.д.). Установлено, что сенсибилизация к М-холиномиметикам (ареколину) сохраняется значительно дольше, чем к Н-холиномиметикам (никотину). Причины различия, вероятно, обусловлены особенностями проведения нервных импульсов в М- и Н-холинэргических синапсах.

Восстановление нормального проведения нервного импульса у лиц, перенесших интоксикацию ФОС, осуществляется за счет медленно протекающих процессов дефосфорилирования АХЭ («спонтанная реактивация»), синтеза АХЭ и транспорта ее в нервные окончания, снижения содержания ацетилхолина в синаптической щели, десенситизации холинорецепторов (понижение чувствительности к ацетилхолину).

Нехолинэргические механизмы токсического действия. Помимо действия на холинореактивные структуры, ФОС в высоких дозах, обладают прямым повреждающим действием на клетки различных органов и тканей (нервной системы, печени, почек, системы крови и т.д.), в основе которого лежат общие механизмы цитотоксичности:

У нарушение энергетического обмена клетки;

У нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция;

У активация свободнорадикальных процессов в клетке;

У повреждение клеточных мембран.

Чем менее токсично ФОС, тем значимее роль указанных механизмов в развитии проявлений тяжелого поражения данным токсикантом. Существуют ФОС полностью лишенные антихолинэстеразной активности, токсичность которых обусловлена исключительно их цитотоксическим действием (три-о-крезилфосфат).

3. Клиническая картина, профилактика и общие принципы оказания медицинской помощи при поражениях фосфорорганическими соединениями

.1 Клиническая картина поражений

Симптомы интоксикации ФОС при ингаляционном поражении развиваются значительно быстрее, чем при поступлении через рот или кожу.

При ингаляции ФОВ смерть может наступить в течение 1 -10 минут после воздействия. В случае поступления ТХВ с зараженной пищей, симптомы интоксикации развиваются в течение 0,5 часа. Резорбция с поверхности кожи действующей дозы токсичных химических веществ происходит в течение 1 - 10 минут, однако скрытый период может продолжаться в течение 0,5 - 2 часов.

ФОС оказывают местное и резорбтивное действие. Подавляющее большинство развивающихся эффектов является следствием перевозбуждения мускарин- и никотинчувствительных холинэргических синапсов центральной нервной системы и периферии.

Местное действие проявляется функциональными изменениями органов на месте аппликации: возникновением миоза и гиперемии конъюнктивы при контакте яда со слизистой глаза; гиперемией слизистой оболочки носа и ринорреей - при проникновении ФОС ингаляционным путем; тошнотой, рвотой, спастическими болями в области живота - при попадании ядов внутрь; фибрилляцией подлежащих мышечных групп, пилоэрекцией и выделением капелек пота на зараженном участке кожи. Однако все явления непродолжительны и в конечном итоге не определяют тяжести интоксикации.

Резорбтивное действие ФОС всегда сопровождается нарушениями со стороны ЦНС, жизненно важных органов и систем: дыхательной, сердечно-сосудистой, а также желудочнокишечного тракта и др. Продолжительность этих нарушений и степень их выраженности зависят от количества яда, попавшего в организм, и в известной степени, - от путей проникновения. Интоксикации могут быть легкими, средней степени тяжести и тяжелыми.

При отравлении легкой степени обычно наблюдается возбуждение, бессонница, головные боли, галлюцинации, чувство страха, апатия, депрессия, легкий тремор. Зрачки сужены (при поражении незащищенного человека ФОС в парообразной или аэрозольной форме). При этом нарушается зрение, особенно в темноте. Появляется головная боль, затруднение при дыхании, тошнота и другие диспептические явления. Работоспособность отравленного временно утрачивается. Пострадавший нуждается в оказании медицинской помощи. Сроки врачебного наблюдения за пораженным - от нескольких часов до 5-7 суток.

В зависимости от преобладающей клинической симптоматики (ведущих признаков отравления) при легкой степени поражения выделяют следующие клинические формы: миотическую (превалируют нарушения зрения), диспноэтическую (преобладают расстройства дыхания), невротическую (доминируют легкие невротические расстройства), желудочно-кишечную (основным является болевой гастроинтестинальный синдром), кардиальную (наличие стенокардии).

При отравлении средней степени тяжести возникают приступы удушья, напоминающие тяжелые приступы бронхиальной астмы. Поэтому такие формы отравления определяются как бронхоспастические. Приступы, как правило, возобновляются через каждые 10-15 мин, но и в промежутках между ними дыхание остается затрудненным. Отмечается усиленная секреция бронхиальных, слюнных и потовых желез. Отчетливо выражено повышение артериального давления. Отравление нередко сопровождается рвотой, поносом и схваткообразными болями в области живота. Наблюдаются фибриллярные подергивания мышц, в особенности жевательных. Чаще сознание сохранено, но чувство страха, возбуждение, эмоциональная лабильность - нарушают критическое восприятие окружающей обстановки. Зрачки резко сужены. Симптомы интоксикации отмечаются в течение 2-3 суток и более. К последствиям отравления средней степени тяжести можно отнести сохраняющуюся в течение 2-3 недель эмоциональную неустойчивость, вегетативную лабильность, мышечную слабость, нарушения функций желудочно-кишечного тракта и другие признаки астеновегетативного синдрома.

Иногда отравление средней тяжести протекает с преобладанием признаков поражения нервно-психической сферы (психоневротическая форма поражения). В этих случаях первыми признаками интоксикации являются преходящее нарушение сознания и развитие интоксикационного психоза, на фоне которых возникают типичные симптомы перевозбуждения М- и Н- холинореактивных структур. Спустя несколько дней психические нарушения ослабевают и периферические вегетативные нарушения купируются.

При тяжелых поражениях развивается судорожный синдром, который протекает на фоне полной утраты сознания. Если отравление не заканчивается летальным исходом от остановки дыхания в первые 10-30 минут, развивается кома. Кожа бледная, влажная, с резко выраженным акроцианозом. Наблюдается непрекращающаяся фибрилляция всех групп мышц, тремор. Дыхание дезорганизовано из-за периодически возникающих приступов удушья. Также отмечаются гипотензия и брадикардия. Зрачки сужены (однако миоз может сменяться мидриазом), реакция зрачков на свет отсутствует. Периодически возникают повторные приступы клонико-тонических судорог. Изо рта и носа выделяется пенистая жидкость. Наблюдается непроизвольное мочеиспускание и дефекация, а в особо тяжелых случаях - развивается полная арефлексия. Смерть может наступить в течение ближайших часов или первых суток после начала отравления от остановки дыхания, реже - сердечной деятельности. При благоприятном исходе на протяжении длительного времени (1,5-2 месяца и более) у таких пораженных сохраняется общая слабость, астенизация, повышенная раздражительность, нарушение сна, устрашающие сновидения, головокружение, головная боль и другие невротические расстройства, составляющие астенический симптомокомплекс. Нередко, особенно при поражении зоманом, в периоде выздоровления у пострадавших развиваются признаки нейропатий (нарушения кожной чувствительности, мышечная слабость, как правило, дистальных групп мышц). Кроме того, могут возникать пневмония, острая сердечно-сосудистая недостаточность (причина поздней гибели), нарушение функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, расстройство стула, боли в эпигастральной области), печени и почек.

3.2 Профилактика и общие принципы оказания медицинской помощи при поражениях фосфорорганическими соединениями

Для предупреждения поражений фосфорорганическими соединениями необходимо пользоваться средствами индивидуальной защиты органов дыхания и кожи, медицинскими средствами защиты и тщательно соблюдать правила поведения на зараженной местности.

Для защиты дыхательных путей и кожи лица применяется фильтрующий противогаз, для защиты кожных покровов от ТХВ в капельно-жидком, парообразном и аэрозольном состоянии - общевойсковой защитный комплект, специальная защитная одежда и импрегнированное обмундирование.

Из специальных медицинских средств защиты для предупреждения поражений используется профилактический антидот (препарат П-6 или П-10). Его принимают внутрь по 2 таблетки при непосредственной угрозе химического нападения или за 30 мин до входа в зону заражения ФОС. При необходимости профилактический антидот применяют повторно через 12 ч. Повторный прием антидота возможен в течение 5 - 7 сут, при этом эффективность препарата существенно не изменяется.

Важнейшим требованием при оказании помощи пораженным ФОС является ее экстренность, что обусловлено высокими темпами развития интоксикации и тяжестью состояния.

Медицинская помощь пораженным ФОС включает:

У прекращение дальнейшего поступления яда;

У использование специфических противоядий (антидотов);

У восстановление и поддержание жизненно важных функций (дыхания и кровообращения);

У симптоматическое лечение.

Немедленное прекращение поступления ТХВ в организм осуществляется различными способами и зависит от путей его проникновения. Дальнейшее вдыхание паров ТХВ предотвращается надеванием противогаза. При попадании на кожу необходимо как можно быстрее (в первые минуты после заражения) обработать зараженные участки содержимым индивидуального противохимического пакета. Одновременно принимают внутрь профилактический антидот (2 таблетки). В случае попадания капель яда в глаза необходимо немедленно промыть их водой и внутримышечно ввести 1 мл лечебного антидота. При попадании в желудок зараженной воды или пищи необходимо быстро вызвать рвоту и провести обильное промывание желудка чистой водой с последующим введением внутрь адсорбента (активированного угля или полисорба).

В настоящее время известны две группы антидотов ФОС:

♦♦♦ холинолитики, которые, блокируя холинорецепторы, препятствуют действию накопившегося в синапсах ацетилхолина, оказывают антагонистическое действие всем эффектам ФОС;

**♦** реактиваторы холинэстаразы, которые дефосфорилируют холинэстеразу, восстанавливают функцию холинэстеразы и холинорецепторов, снимают нервно-мышечные нарушения дыхательной мускулатуры.

Среди холинолитиков табельными средствами являются атропина сульфат и рецептуры афин и пеликсим (АЛ-85). Показанием к их немедленному применению является любые местные или системные признаки поражения ФОС.

Доза холинолитика устанавливается индивидуально и зависит от тяжести поражения. Повторное введение рекомендуется с таким расчетом, чтобы сохранялись легкие признаки «переатропинизации»: сухость кожи, слизистых, гиперемия лица, мидриаз, умеренное учащение пульса и др.

При легкой степени поражения атропина сульфат вводят внутримышечно по 2 мл 0,1% раствора, повторные инъекции по 2 мл назначают с интервалами 30 мин вплоть до ослабления симптомов поражения. При поражении средней степени первоначальная доза атропина сульфата увеличивается до4 мл, повторные введения по 2 мл допускаются при 10минутном интервале. При поражении тяжелой степени начальная доза атропина должна составить не менее 4- 6 мл при обязательном условии внутривенного введения. Повторные инъекции по 2-4 мл 0,1% раствора атропина с интервалом 5-8 мин могут применяться внутримышечно (подкожно).

У пораженных ФОС резко возрастает толерантность к атропину, что требует введения его в дозах, превышающих фармакопейные (60 мл и более за 2 сут при тяжелых отравлениях, 20 - 30 мл при поражении средней степени и до 10-15 мл при легких формах интоксикации). Большие дозы атропина на фоне тяжелой гипоксии могут привести к серьезным нарушениям ритма сердца; для их предупреждения при поражениях тяжелой степени курс атропинизации необходимо сочетать с интенсивной кислородной терапией.

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. Будаксим, пеликсим - сложные по составу и более эффективные рецептуры, применяются аналогично афину по тем же показаниям; максимальная суточная доза 5 мл.

Среди реактиваторов холинэстеразы табельными препаратами являются дипироксим, карбоксим которые назначаются внутримышечно (15% раствор по 2-4 мл при поражении средней степени, 4-6 мл при поражении тяжелой степени; повторно применяют до 2-3 раз в течение первых суток).

Наиболее благоприятный результат достигается при сочетанном использовании реактиваторов холинэстеразы и холинолитиков.

Восстановление и поддержание жизненно важных функций приобретает серьезное значение при оказании медицинской помощи пораженным ФОС. Лечение острой дыхательной недостаточности (ОДН) включает: меры по поддержанию проходимости дыхательных путей; проведение искусственной вентиляции легких при нарушении самостоятельного дыхания; ингаляцию кислорода при нарастающей гипоксемии;

профилактику и борьбу с инфекционными легочными поражениями; комплексное детоксикационное лечение

Кроме перечисленных мероприятий проводятся профилактика осложнений и соответствующее симптоматическое лечение.

Первая помощь включает следующие мероприятия: в очаге поражения:

о надевание противогаза;

о обработку открытых участков кожи и прилегающего к ним обмундирования содержимым индивидуального противохимического пакета (ИПП); о введение антидота (пеликсим или афин) в/м при первых признаках поражения;

при отсутствии эффекта - ввести антидот повторно; о быстрейшее удаление (вынос или вывод) пораженного за пределы участка заражения; вне очага поражения:

о обработку обмундирования с помощью дегазирующего силикагелевого пакета (ДПС) для устранения десорбции ТХВ; о обильное промывание глаз водой и введение за веки глазных лекарственных пленок с атропином или амизилом при развившемся миозе и снижении остроты зрения.

Доврачебная помощь включает следующие мероприятия: о повторное внутримышечное применение антидота;

о искусственную вентиляцию легких при резких нарушениях или остановке дыхания с помощью портативных аппаратов (типа ДП-10); о введение аналептиков (кордиамин 1 мл);

о внутримышечное введение феназепама (0,5-1 мл) при судорогах; о дополнительная обработка открытых участков кожи и прилегающего к ним обмундирования содержимым ИПП; о беззондовое промывание желудка при подозрении попадания в него ТХВ. Первая врачебная помощь включает неотложные и отсроченные мероприятия.

К неотложным мероприятиям относятся:

о проведение ЧСО со сменой белья и обмундирования;

о повторное введение в/м 1 мл пеликсима или 1 мл афина или атропина сульфата 2 - 6 мл с 2 - 4 мл дипироксима; о при острой дыхательной недостаточности - освобождение полости рта и носоглотки от слизи и рвотных масс, введение дыхательных аналептиков, ИВЛ и ингаляция кислорода;

о при рецидивах судорог и психомоторном возбуждении - введение внутримышечно 1 мл 3% р-ра феназепама; о при явлениях острой сосудистой недостаточности - введение вазопрессорных средств (1 мл 1% р-ра мезатона) и аналептиков (1-2 мл кордиамина) в/м; о при отравлениях через рот - зондовое промывание желудка и введение через зонд адсорбента (25 г активированного угля в стакане воды).

Отсроченные мероприятия включают:

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

После оказания первой врачебной помощи тяжело пораженных ФОС ввиду возможного рецидива интоксикации эвакуируют в первую очередь, лежа, в сопровождении медицинского работника.

4. Классификация психодислептиков, физико-химические и токсические свойства Би-Зет и ДЛК

.1 Классификация психодислептиков

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.

В настоящее время известны вещества, для которых психодислептический эффект является основным в профиле их биологической активности. Количество такого вещества, делающего человека полностью недееспособным, в сотни - тысячи раз меньше того, в котором это же вещество угнетает сознание или вызывает соматические расстройства. Такие вещества иногда называют психодислептиками, психотомиметиками, психогениками, подчеркивая их особую способность извращать функции высшей нервной деятельности.

В таб. 6 представлена классификация наиболее изученных соединений.

Таблица 8 Химическая классификация психодислептиков

|  |  |
| --- | --- |
| Г руппа соединений | Представители |
| Производные триптамина | Диметилтриптамин, буфотенин, псилоцин, псилоцибин, диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК) гармин |
| Производные фенилалкиламинов | Мескалин, -диметокси-4-метиламфетамин, -диметокси-4-этиламфетамин, триметоксифенизопропиламин |
| Пиперидилгликоляты | Атропин, скополамин, хинуклединилбензилаты |
| Производные фенилпиперидина и бензимидазола | Фентанил, суфентанил, этонитазен |
| Разные | фенциклидин (сернил) А-тетрагидроканнабинол |

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.

Классификация психодислептиков (по особенностям течения токсического процесса)

1. Эйфориогены: А-тетрагидроканнабинол, суфентанил, клонитазен и др.

2. Галлюциногены (иллюзиогены): ДЛК, псилоцин, псилоцибин, буфотенин, мескалин и др.

3. Делириогены: BZ, скополамин, дитран, фенциклидин и др.

Поскольку препараты первой группы вызывают отчетливое психодислептическое действие лишь в дозах, близких к тем, в которых отмечается угнетение сознание, нарушение двигательной активности, а иногда и угнетение дыхательного и сосудодвигательного центров, для нас представляют интерес психодислептики только второй и третьей групп.

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 и фенилэтиламина, нарушающие проведение нервного импульса преимущественно в серотонинэргических и катехоламинэргических синапсах мозга. Характерной особенностью интоксикации галлюциногенами является отсутствие амнезии на пережитые события.

Наиболее опасным из галлюциногенов считается синтетическое вещество - метилен диоксиамфетамин (МДА). Острые отравления МДА иногда заканчиваются смертью.

Диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК) - потенциальный диверсионный яд.

Делирий способны вызывать все вещества, обладающие центральной холинолитической активностью. Издавна известны случаи отравлений беленой, дурманом, красавкой - растениями, содержащими алкалоиды атропин и скополамин.

Наряду с «классическими» холинолитиками, сходную клинику поражения могут вызывать лекарственные препараты из группы нейролептиков (производные фенотиазина) и некоторые трициклические антидепрессанты (фторацизин и др.), которые в высоких дозах также блокируют центральные М-холинорецепторы, т.е. проявляют свойства холинолитиков.

Наиболее токсичным представителем группы является вещество BZ - производное хинуклединилбензилата, находящееся на снабжении армий стран НАТО в качестве ОВ временно выводящего из строя (ОВ психохимического действия).

4.2 Физико-химические и токсические свойства Би-Зет и ДЛК

Би-Зет - кристаллическое, термостабильное вещество без цвета и запаха, устойчивое в водном растворе. Планируемый способ применения - аэрозоль (дым). Среднеэффективная токсодоза (EQ50) для человека составляет около 0,1 г мин/м ; среднесмертельная токсодоза - 110 г мин/м . Возможно использование с диверсионными целями.

ДЛК - белый кристаллический порошок без запаха. Плавится при температуре 830С с разложением. Не летуч. Плохо растворим в воде, растворяется в органических растворителях. Некоторые соли ДЛК (тартарат) хорошо растворимы в воде.

При приеме вещества внутрь человеком в дозе 0,005 мг/кг развиваются выраженные психозы. Выводящая из строя токсодоза при ингаляционном воздействии аэрозоля составляет 0,01 - 0,1 г мин/м .

5. Механизмы токсического действия, клиническая картина, профилактика и общие принципы оказания медицинской помощи при поражениях психодислептиками

.1 Механизмы токсического действия Би-Зет и ДЛК

Механизм токсического действия BZ - блокада мускариночувствительных холинэргических структур в головном мозге и нарушение вследствие этого медиаторной функции ацетилхолина в синапсах ЦНС.

1. ВZ - мощный центральный холинолитик, прочно связывающийся с М- холинорецепторами мозга. Характер распределения BZ в ЦНС соответствует плотности М- холинорецепторов в структурах мозга: полосатое тело > кора больших полушарий > гиппокамп > гипоталамус > мозжечек. Известно, что ацетилхолину принадлежит важная роль в обеспечении равновесия процессов возбуждения и торможения в ЦНС, а холинергические механизмы лежат в основе многих форм поведения, включая обучение и память. В связи с этим понятно, что блокада холинорецепторов центральной нервной системы приводит к нарушению психической деятельности человека.

Влияние ВZ на холинэргическую передачу не ограничивается блокадой постсинаптических холинорецепторов.

2. ВZ действует и на пресинаптические рецепторы, активность которых контролирует выброс ацетилхолина нервными окончаниями и интенсивность его оборота (по механизму обратной связи: возбуждение рецепторов ацетилхолином угнетает его выброс и снижает скорость оборота). Кроме того, токсикант вызывает усиленное высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель и избыточное его разрушение ацетилхолинэстеразой, а также угнетает активность холинацетилазы, тормозя синтез ацетилхолина. В итоге запасы ацетилхолина в центральной нервной системе существенно истощаются.

Наряду с центральными, блокируются и периферические холинореактивные системы. Этим можно объяснить развитие вегетативных нарушений, наблюдаемых при отравлении BZ.

Поскольку в ЦНС существует тесное функционально-морфологическое взаимодействие нейронов, передающих нервный импульс с помощью различный нейромедиаторов, помимо нарушений холинэргических механизмов мозга при отравлении BZ, как и другими холинолитиками, отмечаются нарушения в системе норадренэргической, дофаминэргической, серотонинэргической медиации.

Многие симптомы, характерные для отравления BZ (например, периодические вспышки психомоторного возбуждения), могут быть объяснены гиперактивностью адренэргических медиаторных систем мозга.

Механизм токсического действия ДЛК.

В основе токсических эффектов, развивающихся при действии ДЛК на нервную систему, лежит способность вмешиваться в проведение нервных импульсов в серотонинэргических и катехоламинэргических синапсах.

В различных серотонинергических синапсах ДЛК может проявлять себя, как агонист и как антагонист серотонина. Вследствие этого нарушается баланс внутри самой серотонинергической системы, а также в других нейромедиаторных системах (в частности, в катехоламинергической).

Отдельные симптомы отравления, такие, как моторная гиперактивность, тахикардия, гипертензия, мидриаз, гипертермия и другие, указывают на преобладание у отравленных симпатикотонии. Повидимому, ДЛК повышает активность катехоламинергических структур головного мозга, вследствие чего увеличивается высвобождение норадреналина и развивается дефицит его функциональных запасов. Нейрофармакологические исследования показывают, что ДЛК наиболее избирательно воздействует на нейрональные катехоламинергические системы ретикулярной формации ствола мозга и лимбических образований.

5.2 Клиническая картина при поражениях Би-Зет и ДЛК

Картина отравлений BZ у людей развивается через 15 - 20 минут (до нескольких часов) после воздействия. Она сходна с клиникой отравления другими холинолитиками. Симптоматика включает вегетативные, соматические и психические расстройства.

При действии BZ в малых дозах превалирует вегетативная симптоматика. Одновременно наблюдаются легкая заторможенность, безразличное отношение к окружающему, замедление мышления. Особенно чувствительными к действию BZ являются такие функции мозга, как запоминание и активное внимание, нарушение которых приводит к полной утрате психической работоспособности. Критическое отношение к своему состоянию при этом не страдает.

Вдыхание аэрозоля BZ в достаточно высоких концентрациях приводит к развитию интоксикации, которая, по данным ВОЗ, характеризуется следующей динамикой (табл. 9).

Таблица 9 Развитие интоксикации BZ средней степени тяжести

|  |  |
| --- | --- |
| Время с начала интоксикации, ч | Проявления |
| 1 - 4 | Головокружение, нарушение походки и речи, сухость во рту, мидриаз, парез аккомодации, тахикардия, рвота, гипертермия, спутанность сознания, оцепенение, переходящее в ступор. |
| 4 - 12 | Затруднение концентрации внимания, потеря логической связи мыслей, потеря связи с окружающей средой, зрительные, слуховые и осязательные галлюцинации, бред воздействия, агрессивное поведение, эмоциональная неустойчивость, нарушение координации движений, гиперемия кожи, выраженная тахикардия, задержка мочеиспускания. |
| 12 - 96 | усиление симптоматики, психомоторное возбуждение, беспорядочное, непредсказуемое поведение; постепенное возвращение к нормальному состоянию в течение 2 - 4 дней; по выходе из состояния - полная амнезия |

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

Приведенную динамику отравлений BZ следует рассматривать только как схему, поскольку характер симптоматики определяется совокупностью ряда факторов, включающих, помимо дозы ТХВ, индивидуальные особенности пораженного.

Помимо центральных эффектов, при отравлении BZ, отмечаются периферические эффекты (соматические и вегетативные реакции). Важнейшими среди них являются нарушения сердечной деятельности (тихикардия) и гипертермия. В условиях повышенной температуры окружающего воздуха, при тяжелой интоксикации ВZ, возможен смертельный исход.

Клиническая картина отравления ДЛК у человека складывается из нарушений восприятия, психики, соматических и вегетативных нарушений.

Нарушение восприятия проявляются искажением формы и цвета наблюдаемых объектов, затруднением фокусирования зрения на объекте, обострением слухового восприятия и, реже, парестезиями и синестезиями, зрительными, тактильными, вкусовыми галлюцинациями, расстройством ощущения «схемы тела».

Психические нарушения - это изменение настроения (эйфория, сменяющаяся депрессией, беспокойство), напряжение, сонливость, нарушение чувства времени («время остановилось»), затрудненность в выражении мыслей, деперсонализация (утрата представлений о собственном «Я»), возникновение ощущений, похожих на сновидения, спутанность сознания.

Соматические нарушения сопровождаются головокружением, слабостью, тремором рук, атаксией, дизартрией, спастическими состояниями, угнетением дыхания и т.д.

Вегетативные расстройства - тошнота, мидриаз, тахикардия, сменяющаяся брадикардией, гипергликемия, пиломоторные реакции, гипотония.

Первые признаки отравления появляются через 40 - 60 мин после приема токсиканта (при внутривенном введении вещества - через 5-10 минут). Симптомы достигают максимума через 1,5 - 3 часа.

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

Перед началом психоза отравленный чувствует легкую тошноту, зрачки расширяются. Появляется беспокойство, расстройство зрения, ослабление внимания, беспричинный смех, затруднения речи. Зрительные восприятия искажаются - предметы и вещи деформируются, увеличиваются или уменьшаются в размерах и принимают неестественную окраску (иллюзии). Отравленный теряет ощущение времени. Реакции значительно замедляются.

Зрительные галлюцинации проявляются в виде фантастических ярко окрашенных и пестрых образов. Галлюцинации более выражены при закрытых глазах. Настроение при этом у испытуемых, по их словам «необыкновенно хорошее». Однако иногда (как правило, у людей не знавших о назначении им галлюциногена) появляется чувство страха, враждебное и недоверчивое отношение к окружающим. Пораженные повышенно чувствительны к прикосновению и иногда реагируют на него импульсивно и злобно. На протяжении всего периода легкой интоксикации сохраняется способность к правильным суждениям и умозаключениям. Контакт с пораженным затруднен, но возможен. Тяжелые интоксикации сопровождаются нарушениями мышления вплоть до помрачения сознания.

Общая продолжительность интоксикации составляет 6-12, реже до 24 часов. По выходе из состояния пострадавший помнит пережитое. Возможны спонтанные рецидивы, а также затяжные психозы в результате воздействия галлюциногена в обычной дозе (как правило, у лиц со скрытой формой психических заболеваний).

5.3 Профилактика и общие принципы оказания медицинской помощи при поражениях психодислептиками

Основным средством профилактики отравлений является своевременное надевание противогаза.

Медицинская помощь в очаге:

**•** выявление пораженных;

**•** устранение дальнейшего действия ТХВ на организм;

**•** принятие мер к обездвиживанию пораженных с резко выраженным психомоторным возбуждением;

**•** эвакуация нуждающихся в лечении.

На этапах медицинской эвакуации в целях устранения психомоторного возбуждения при отравлениях как Би-Зет, так и ДЛК рекомендуется внутримышечная инъекция 2 мл 2% раствора промедола.

Аминостигмин назначают в дозе 2 мл 0,1% раствора внутримышечно, галантамин - 2 мл 0,5% раствора. Лечебный эффект препаратов должен проявляться в восстановлении нормальной психической деятельности пораженных и в уменьшении выраженности вегетосоматических расстройств. При отсутствии эффекта через 30 - 60 мин обратимые ингибиторы холинэстеразы вводят повторно до появления контакта с больным либо до появления симптомов передозировки (бледность, потливость, саливация, тошнота, рвота, понос, тремор и пр.).

Поскольку рецидив симптоматики является характерной особенностью интоксикации Би-Зет, лечение антихолинэстеразными препаратами должно быть продолжительным. В течение первых - третьих суток после отравления аминостигмин и галантамин можно вводить по 3 - 5раз в день, при этом их дозировка может снижаться до 1 мл на инъекцию.

Для быстрого купирования психотических расстройств обратимые ингибиторы можно вводить внутривенно на 5% растворе глюкозы.

При выраженном психомоторном возбуждении назначают промедол (по 1-2 мл 2% раствора) изолированно или совместно с трифтазином (2 мл 0,2% раствора), а также

галоперидол (1 - 2 мл 0,5% раствора) или тизерцин (2 мл 2,5% раствора).

Средством снятия психотических проявлений интоксикации является также оксибутират натрия, внутривенное введение которого быстро приводит к засыпанию пораженных и облегчает у них вегетативные проявления интоксикации. Оксибутират натрия 30 - 50 мл 20% раствора вводят внутривенно, капельно или медленно струйно. Желательно (а при выраженном возбуждении обязательно) предварительно через тот же шприц или иглу ввести гексенал или тиопентал в обычных дозах.

В случае выраженной тахикардии следует повторно назначать по 2 - 3 мл 0,25% раствор анаприлина. Лечебное действие анаприлина усиливается при одновременном введении с аминостигмином или галантамином. Интервалы между введением анаприлина обычно составляют 3 - 4 ч.

Хороший антипсихотический эффект достигается, если лечение отравлений Би-Зет с помощью антихолинэстеразных средств сочетается с назначением пирацетама (ноотропила). Пирацетам назначают внутрь в капсулах (по 0,4 г) или внутривенно (по 5 мл 20% раствора). В острой стадии интоксикации введение пирацетама целесообразно в увеличенных количествах. В этом случае препарат вводят внутривенно или внутримышечно в суммарной дозе 4 - 6 г в сутки.

По выходе из острого психотического состояния у больных сохраняются астения, состояние тревоги, подавленности, возможно даже развитие депрессивного состояния. В этих случаях будет полезным назначение токоферола ацетата (витамин Е) по 100 мг в сутки в течение 7-10 дней, феназепама (по 0,001-0,0005 г) 2 раза в день.

При отравлении Би-Зет любой степени тяжести, особенно в условиях жаркого климата, серьезным осложнением может стать расстройство терморегуляции и, как следствие, перегревание организма. В этих случаях помимо активной патогенетической терапии обратимыми ингибиторами холинэстеразы нужно предусмотреть другие мероприятия (размещение больного в прохладной комнате, влажные обертывания его и т.д.).

В отношении лечения отравлений ДЛК, следует указать, что специфических антидотов нет. В процессе оказания первой врачебной и квалифицированной помощи используют нейролептики (лучше трифтазин), симптоматические средства.

Первая помощь при поражении Би-Зет и ДЛК включает: о надевание противогаза; о частичную санитарную обработку;

о при психомоторном возбуждении - внутримышечное введение промелола из шприц-тюбика индивидуальной аптечки; о вывод (вынос) пораженного из зараженного района.

Доврачебная помощь (дополнительно к мероприятиям первой помощи) заключается во внутримышечном введении (при необходимости) промедола (1 - 2 мл 2% раствора) при психомоторном возбуждении.

Первая врачебная помощь включает:

о введение аминостигмина или галантамина по изложенной ранее схеме при отравлениях Би-Зет;

**о** введение анаприлина (0,25% раствор по 2-3 мл, повторно) совместно с обратимыми ингибиторами холинэстеразы; **о** повторное введение промедола или введение трифтазина (2 мл 0,2% раствора) при психомоторном возбуждении; **о** введение пирацетама внутрь (в капсулах по 0,4 г) или внутримышечно (до 1 г); **о** введение сердечно-сосудистых, успокаивающих (феназепам по 0,001 - 0,0005 г, внутрь) по показаниям. При повышении температуры тела - влажные обертывания.

Заключение

Таким образом, нейротоксиканты - это химические вещества, которые при действии на организм вызывают нарушение структуры или функции нервной системы.

Наиболее токсичные представители рассматриваемой группы первично повреждают механизмы проведения и передачи сигнала в нервной ткани, т.е. относятся к веществам, вызывающим преимущественно функциональные нарушающие со стороны центрального и периферического отделов нервной системы. В настоящее время в ЦНС и на периферии идентифицировано более 17 типов нейромедиаторных систем на которые воздействуют токсиканты.

Часть нейротоксикантов вызывают при остром воздействии тяжелые нарушения нервной регуляции функций жизненно важных органов и систем. Поражения ими характеризуются большим числом смертельных исходов, а в структуре санитарных потерь преобладают тяжело пораженные, требующие оказания помощи по жизненным показаниям. ТХВ нервно-паралитического действия, в т.ч. фосфорорганические соединения (VX, зоман, зарин и др.), обладающие такими свойствами, относятся к веществам смертельного действия.

В основе поражения другими нейротоксикантами (психодислептиками) лежит преимущественно нарушение функций высшей нервной деятельности. Для основных представителей этой группы (BZ, ДЛК) характерно более чем тысячекратное различие доз, вызывающих нарушение боеспособности и смерть. Поэтому, как правило, в очагах поражения этими токсикантами формируются преимущественно транзиторные токсические реакции и легкие формы отравления. Случаи смертельного поражения встречаются редко. Такие вещества относятся к временно выводящим из строя.

Литература

а) основная:

1. Куценко С.А. с соавт. Военная токсикология, радиобиология, и медицинская защита: Учебник / Под ред. С.А. Куценко. - С-Пб.: ООО «Изд-во Фолиант», 2004. - С. 243327.

2. Указания по военной токсикологии. - М., ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2000. - С. 1039; 104-120.

б) дополнительная:

3. Бадюгин И.С. Военная токсикология, радиология и защита от оружия массового поражения.-М.: Воениздат, 1992. - С. 26-50; 102-105.

4. Саватеев Н.В. Военная токсикология, радиология и медицинская защита. - Л.: ВМедА, 1987. - С. 46-81; 135-144.