**Соли тяжелых металлов**

К солям тяжёлых металлов относятся более сорока химических элементов с удельным весом 6,0 и

более. Из них наиболее встречаемые - ртуть, медь , кадмий , золото,железо, свинец, таллий, висмут, сурьма и др. Они входят в состав промышленных органических и неорганических соединений, сельскохозяйственных гербицидов и инсектицидов, медицинских препаратов, таллий входит в состав некоторых крысиных ядов. Таллий, кадмий, свинец и ртуть относятся к первому ( высшему ) классу токсинов.

 Острые отравления тяжёлыми металлами и мышьяком в последнее время считаются редкими видами интоксикаций.

 Пути поступления - перорально, ингаляционно, транскутанно ( в т.ч. слизистые), парентерально.

При пероральном пути поступления основное всасывание происходит в двенадцатиперстной кишке. При отравлении ртутью чаще поражается толстый кишечник. В крови тяжёлые металлы циркулируют в виде ионных комплексонов

с аминокислотами и жирными кислотами. Соли тяжёлых металлов имеют большое сродство с тиоловыми группами (-SH) белков, связь эта прочная. Отсюда основное токсическое действие на почки и печень, т.к. там много металлобионина, богатого SH- группами.

 Токсические свойства тетраэтилсвинца (ТЭС) связаны с действием свинца и всей молекулы в целом. Элиминация - почки, печень (желчь), слизистая желудка и кишечника, потовые и слюнные железы. Отмечена прямая

корреляция между токсическим действием и атомным весом металлов.

 Смертельные дозы: ртуть - 0,5 г ; каломель - 1-2 г ; медный купорос - 10г ; ацетат свинца - 50 г ; свинцовые белила - 20 г ; бихромат калия - 3-8 г ;

мышьяк - 0,1-0,2 г ; мышьяковистый водород ( ингаляционный путь)- концентрация в воздухе 0,3 мг/м3. Токсическая концентрация паров тетраэтилсвинца около 0,0015 мг/л в воздухе.

 Смертельная доза таллия 8-15 мг/кг (взрослому в среднем 0,7-1,0 г ). В термометрах содержится 0,1-0,5 мл металлической ртути, которая при попадании per os не всасывается (!). Отравления от разбитого градусника ртутью могут наступить при ингаляции паров ртути в небольших, плохо проветриваемых, тёплых помещениях , у недоношенных детей в кюветах - отравления носят хронический характер. Токсическое действие складывается из местного и резорбтивного эффектов.

 Местное действие - это прижигающий эффект с некрозом тканей со струпообразованием. Причём, если имеется кислотный остаток сильной кислоты ( азотная, хлороводородная ), то прижигающий эффект более

выражен. Для ТЭС характерно отсутствие местного действия, резорбтивное действие наступает через 10-48 часов в зависимости от дозы ( при малых концетрациях до 10 суток ). Резорбтивное действие связано с SH-группами, которые меются в более 50% белков.

 Органами-мишенями являются эпителий почек, печени и кишечника, эритроциты, нервные клетки. Отсюда в клинике нефротоксический эффект, гепатотоксический эффект, неврологическая симптоматика, гемолиз. При

отравлении транскутанно серой ртутной мазью ( СРМ ) после местного действия ( токсидермия ) после всасывания развиваются нарушения почек - преходящая альбуминурия, токсический нефроз; стоматит и анемия.

 Дерматологи в последнее время рекомендуют резко ограничить применение СРМ. Время наступления клиники при отравлении СРМ - 12 ч- 3 суток после применения препарата. При отравлении кадмием повышается ПОЛ и снижается антиоксидантная защита, в связи с чем перспективно применение антиоксидантов вит Е, А, С и бетта-каротина. По частоте поражений – ЖКТ - 97,3% ; - почки - 67,6% ; - печень - 51,4%, при этом всегда в сочетании с поражением почек; - кровь - 41,5% ; - головной мозг - 5,7% .

 Некоторые выделяют отдельные формы отравлений от преобладания клиники: гастроинтестинальная и нервно-паралитическая. Патологоанатомически в почках прояавляется картина выделительного некронефроза и гемоглобинурийного (пигментного ) нефроза, в печени – пигментного гепатоза и жировой дистрофии, в коже - токсического дерматита-дерматоза.

 **Клиника.**

 Клиника желудочно-кишечных поражений связана с прижигающим действием и с выделением через слизистую рта и толстого кишечника (выделительный стоматит и колит ). Металлический привкус во рту, тошнота, боль при глотании, боль по ходу пищевода, боли в эпигастрии или разлитого характера в животе. Тошнота и рвота, гиперемия зева, стенок глотки, при осмотре болезненность в эпигастрии, по ходу кишечника. Может быть повторный жидкий стул. В 22% в первые часы развивается кровотечение - пищеводное, желудочно-кишечное, кишечное. Выделительный стоматит наиболее характерен для отравлений ртутью и свинцом, проявляется тёмной каймой дёсен, болью в полости рта, в горле при глотании, гиперемией и кровоточивостью дёсен с расшатыванием зубов, гиперсаливацией, увеличением и болезненностью подчелюстных лимфоузлов. Выделительный колит варьирует от катарального с жидким стулом до язвенно-некротического с кровотечением и повторными профузными кишечными кровотечениями ( особенно 5-14 сутки ).

 Рвотные массы при отравлении медью имеют голубой или голубовато-зелёный цвет, при мышьяке - зелёные. Токсическая энцефалопатия проявляется эйфорией с психомоторным возбуждением, переходящим в сопор, оглушение и кому. Артериальное давление сначала повышается, затем падает, одышка, гиперемия или цианоз лица с бледностью остальных кожных покровов.

Нарушение остроты зрения и диплопия.

 Тонические, болезненные судороги конечностей, могут быть эпилептиформные судороги, вплоть до генерализованных с параличём дыхания и коллапсом.

 При отравлении ТЭС часто возникает делирий по типу алкогольного : зрительные и слуховые галлюцинации, дезориентация, акритичность, могут

быть гиперкинезы. Могут быть парез лицевого нерва, атаксия, нарушение координации, птоз, нистагм, обильный пот. Токсическая нефропатия.

При лёгкой степени отмечается нарушение состава мочевого осадка 5-7 суток; при средней степени тяжести отравления - снижение диуреза 2-3 суток, умеренные нарушения выделения азота, снижение фильтрации,

снижение резорбции до 92-97%. В тяжёлых случаях - ОПН. При отравлении таллием моча зелёного цвета. Токсическая дистрофия печени наступает на 1-3 сутки, всегда в сочетании с поражением почек. ОПН и ОППН развиваются в течение первой недели. Кровь реагирует гемолизом и анемией. Гемолиз при отравлении мышьяковистым водородом и медью держится до 6 суток, уровень свободного гемоглобина достигает 20 г/л и более. Анемия - нормо- или гипохромная. В общем анализе крови лейкоцитоз, нейтрофилёз со сдвигом влево лимфо- и моноцитопения, повышение СОЭ. Может быть повышение температуры тела до 39-40 оС. Но для ТЭС характерны гипотермия до 35,2-34,8 оС, на этом фоне гипотония до 80/40 мм рт.ст., брадикардия до 40 в мин.

 При ингаляции паров ( цинк, медь ) появляется сухой кашель, лихорадочное состояние, может быть кровь в мокроте. Чрескожное отравление бывает серой ртутной мазью. Вызывает токсический дерматит: зудящая папулёзно-петехиальная сыпь, общая гипертермия до 40 оС, фолликулит. Затем присоединяются общие резорбтивные эффекты. Для отравлений таллием кроме общих признаков отравления характерны неврологические нарушения чувствительности, гиперестезии , мышечная

вялость конечностей, на 8-12 сутки ( поздний признак ) - аллопеция.

Выделяют три синдрома : полинейротический , аллопеция и гастроинтестинальный с поражением печени.

 По тяжести выделяют лёгкую степень, среднюю и тяжёлую.

Лёгкая степень - диспепсия стихает в ближайшие часы, клиника ожога слизистой рта,глотки, для ртутной интоксикации - нефропатия лёгкой степени. Средняя степень - желудочно-кишечное кровотечение, колит и диспепсия до суток, выделительный стоматит обязателен. Токсическая дистрофия печени и нефропатия средней тяжести. Лечение требует 10-18 суток. Тяжёлая степень - нарушение функции желудочно-кишечного тракта до

нескольких суток, высокий риск гибели от желудочно-кишечного кровотечения. Выраженный выделительный стоматит и колит. Экзотоксический шок. Смерть

может наступить в первые 1-2 суток. Гемолиз со свободным гемоглобином 11-60 г/л до 2-6 суток. Снижение простого гемоглобина в крови. Явления острой почечно-печеночной недостаточности. Лечение затягивается до 20-40 суток и более.

 Выделяют ранний и поздний периоды отравления солями тяжёлых металлов . Ранний период ( токсикогенная фаза ) составляет 2-3 суток, в этот период концентрация токсина в крови максимальна, что ведёт к токсической дистрофии почек и печени.

Соли тяжёлых металлов депонируются во всех органах и сохраняются иногда месяцами, поэтому токсикогенная фаза тянется до 2 недель, а иногда и больше. Поздний период - это собственно острая почечно-печеночная недостаточность (соматогенная фаза ). Лабораторная диагностика заключается в : 1)определении свободного гемоглобина в крови и моче; 2) определении тяжёлых металлов в крови и моче. Токсическая доза. Ртуть в крови - >10 мкг/л ; в моче ->100 мкг/л. Медь в крови - >1600 мкг/л. Мышьяк в моче - > 250 мкг/л. Таллий в крови в норме не более 2 мкг/л, в моче - 0,000001 г/л, токсическая доза в крови более 100 мкг/л, в моче

более 200 мкг/л. Свинец в моче определяется не постоянно. Токсическая доза кадмия 7 мкг/л в крови.

 **Комплексное лечение отравлений.**

Детоксикация. 1. Промывание желудка 2-3 раза в сутки с введением 50-100 мл 5% раствора унитиола через зонд в начале и в конце промывания.

В случае попадания ТЭС или его смесей желудок промывают 2% раствором соды, однократно вводят в желудок при промывании о,25% водного раствора

монохлорамина для нейтрализации ТЭС. При наружном попадании ТЭС на кожу ее обрабатывают 10-15% раствором моно- или дихлорамина в 70-градусном спирте, слизистая глаз и рта обрабатывается 0,25-0,5% водного раствора монохлорамина, затем теплой водой. Для промывания ЖКТ, особенно у детей, используют изотонический раствор,

т.к. использование чистой воды может привести к смертельной водной интоксикации. Хорошему очищению кишечника способствует лаваж его, но осторожно применяют при прижигающих ядах - под контролем ФГДС вводят двухпросветную трубку длиной около 2 м, проводя её за Трейцеву связку на 30-60 см. Вводят спец состав солей: Фосфат натрия однозамещённый(NaH3PO4) 25,0 г/10л; изотонический раствор (NaCI) 34,3 г/10л; ацетат натрия (CH3COONa) 28,78 г/10л; хлорид калия (KCI) 15,4 г/10л. Растворяют навесок в 2/3 дистиллированной воды,

добавляют 150 мл 10% раствора CaCI2, 50 мл 25% раствора сульфата натрия и доводят до 10 л дистиллированной водой. Температура раствора 40 оС,

скорость вливания 100 мл/мин. Готовый раствор хранится 3-4 дня. Потребность до 25-30 л ( 500 мл/кг ).

Одновременно ставят зонд в прямую кишку, отделение по экспираторному просвету трубки появляется через 10-20 мин, из ректальной трубки через 30-90 мин.

2. Масляные слабительные - касторовое или вазелиновое масло.

3. Форсированный диурез и ощелачивание плазмы при лёгких отравлениях дают хороший эффект. При средней и тяжёлой степенях сочетают форсированный диурез с искусственной детоксикацией. Форсаж проводят на

фоне в/в введения 5% раствора унитиола 200-300 мл.

Форсированный диурез с помощью осмо- (мочевина, маннитол ) или салуретиков ( фуросемид ) является эффективным средством профилактики и лечение токсической гепато- и нефропатии. Основные лечебные факторы форсированного диуреза: а) снижение концентрации нефрогепатотоксических вещест в первичной моче; б) ускоренное освобождение организма от токсинов;

в) снижение гидродинамического сопротивления почечных канальцев с

восстановлением их проходимости при закупорке, связанной с гемоглобинурией, миоглобинурией, кристаллурией; г) восстановление почечного кровотока и оксигенация почечной ткани. Оптимальная схема форсажа. Предварительно в/в полиглюкин, и 5% раствор глюкозы 1-1,5 л.

Ставят катетер в мочевой пузырь для контроля почасового диуреза.

Мочевину или маннитол (15-20%) в/в струйно 1,0-1,5 г/кг за 10-15 мин, затем раствор электролитов со скоростью, равной скорости диуреза.

Высокий диуретический эффект сохраняется 3-4 часа (500-800 мл/ч), после этого осмотическое равновесие восстанавливается. Опасно при этом вымывание электролитов, поэтому на каждые 10 л мочи в/в 10 мл 10% хлористого кальция. При повторе форсированного диуреза чередуют осмо- и салуретики. Форсаж из-за риска осмотического нефроза и ОПН проводят не более 1-3х суток.

Противопоказаниями будет стойкий коллапс, нарушение кровообращения

II-III степени, нарушение функции почек (олигурия, азотемия , повышение

креатинина крови больше 221 ммоль /л. Возраст более 50 лет является

относительным противопоказанием, т.к. эффект форсажа заметно ниже.

Особенности форсированного диуреза у детей. В первый час в/в 10-20 мл/кг

раствора : 5% глюкоза, 50 ммоль/л изотона, 20-25 ммоль/л хлорида калия и

фуросемид 1 мг/кг. Затем смотря по диурезу и ВЭБ объём 4 жидкости снижают до 3-6 мл/кг/ч ( но максимально 8 л/сут = 300 мл/кг/сут ). Инфузионный раствор состоит из 5% глюкозы, 125 ммоль/л Na, 135 ммоль/л CI, 12 ммоль/л К, 12,3 ммоль/л Ca, 1,5 ммоль/л Mg. Плюс фуросемид 1 мг/кг 3-5 р/д ). Показано оральное введение жидкости объёмом, превышающим в 2-3 раза суточную физиологическую потребность(при сохранённом сознании). Каждые 4 часа учёт ввод/выход жидкости, и при длительном форсаже БАК - магний,кальций.

При форсаже с подщелачиванием плазмы - контроль каждые 2 часа. Форсаж с ощелачиванием плазмы: в/в 4% раствор соды 7 мл/мин, или по формуле : ммоль соды = m х 3 . Капают до рН мочи 7,5-8,0 .

4. Искуственная детоксикация. Показания:

1) подтверждение анамнеза о приёме токсичной дозы;

2) наличие токсина в крови и/или моче в токсической концентрации;

3) приём токсичного вещества в дозе, во много раз превышающей

смертельную ( тогда нет смысла дожидаться лабораторных данных );

4)тяжесть состоянии

I. Гемодиализ особо эффективен в первые 1-3 суток. При тяжёлых отравлениях максимальная эффективность, если гемодиализ начат не

позднее 12 часов от приёма яда. Время гемодиализа 8-9 часов, за это время концентрация токсина снижается на 70-80%. При необходимости проводят повторные сеансы гемодиализа в тех же условиях ( 8-9 часов ). При гемодиализе в/в вводят унитиол 5% раствор во время всего сеанса : 30-40 мл/ч при тяжёлых и 20-30 мл/ч при средней степени отравлений рассчитанной дозы вливают до гемодиализа, чтобы создать антидотную нагрузку. При отравлении солями железа, свинца и хрома

во время гемодиализа целесообразно вводить также ЭДТА 10% раствор 1-2 мл/кг в/в капельно.

Перитонеальный диализ.

Показания : 1) длительная циркуляция яда в крови в токсичной концентрации . В тяжёлых степенях отравлений хорошо сочетать гемо- и перитонеальный диализ ( обязательно! );

2) при противопоказаниях к гемодиализу.

В диализат добавляют 25-50 мл 4% соды для достижения рН=7,1-7,2 ( под

лабораторным контролем! ). Для повышения эффективности в каждую смену диализата добавляют 1 мл 5% раствора унитиола. Снижение рН до 7,1-7,2 нужно для разрушения комплексона "металл-белок" и образования комплексона "металл-унитиол", который меньше по размеру, ледовательно обладает лучшей проницаемостью.

При перитонеальном диализе в каждый сеанс вводят в/в 5% раствор унитиола 200-300 мл ( 6-15 сеансов ).

II. Специфическая антидотная терапия.

Унитиол образует стойкие водорастворимые комплексные соединения (циклические тиоарсениты и меркаптиды металлов ), которые выводятся с

мочой. При отравлениях таллием к антидотам кроме унитиола добавляются йодид калия и тиосульфат-натрий. Очень хороший метод введения в пупочную вену - это резко снижает токсическую дистрофию печени ( профилактика и лечение дистрофии ) - в

сочетании с другими методами детоксикации.

Показанием к умбиликальному введению антидота является ранний период токсигенной фазы среднетяжёлого и тяжёлого отравления 5% раствор унитиола 50-150 мл/сут в 10% растворе глюкозы 400-800 мл со скоростью 60-100 кап/мин дробно(!) в течение 4-6 суток. В пупочную вену вводят витамины, липотропные препараты. При отравлении мышьяковистым водородом вводят мекаптид 1-2 мл 40% раствора в/м до 6-8 мл/сутки. При отравлении железом, свинцом, хромом - 10% раствор ЭДТА

(этилендиаминтетрауксусная кислота ) по 1-2 мл/кг в 100 мл 5% раствора глюкозы в/в 2-3 раза в сутки. При отравлении таллием специфическим антидотом является гемацианоферратII-железаIII - 3г, затем 0,5 г каждые 4 часа.

III. Симптоматическая терапия.

1. Профилактика и лечение экзотоксического шока по общепринятым принципам (наркотические анальгетики, спазмолитики,глюкокортикостероиды, массивная инфузионная терапия). При отравлении тяжёлыми металлами ТЭС морфин, бром, хлоралгидрат абсолютно противопоказаны. Применяют гексенал при возбуждении 5-10 мл 10% раствора в/м, наркотики подкоркового типа действия – барбитураты (люминал, барбамил, веронал,мединал) 0,1-0,2 г на приём. Патогенетически экзотоксический шок бывают трех видов: 1) кардиогенный шок при первичном поражении миокарда; 2)гиповолемический шок; 3) сосудистый шок.

Для тяжелых металлов характерен гиповолемический шок, следовательно показано инфузионная терапия коллоидами-кристаллоидами с целью восполнить ОЦК и улучшить реологию крови.

2. При гемолизе - ощелачивание плазмы, форсированный диурез. При

длительно сохраняющемся и рецидивирующем гемолизе ( характерно для отравлений мышьяковистым водородом ) - может быть применена операция замещения крови.

3. Лечение ожогов желудочно-кишечного тракта. Обволакивающие, спазмолитики, анальгетики, антибиотики широкого спектра.

4. Лечение токсической нефропатии. Форсированный диурез, антидоты, спазмолитики.

5. Лечение токсической дистрофии печени. Трансумбиликальное введение антидота и препаратов через катетер : 5-10% раствор глюкозы с инсулином,витамины группы В, кокарбоксилаза, гидрокарбонат натрия и др.- 3-9 суток. Особенно показано в токсикогенной стадии при экзотоксическом шоке. Неспецифическая фармакотерапия : витамины В1, В6, В12, В15, 10-20% раствор глюкозы ( 1 г/кг/сут ) с инсулином 8-12 ЕД. комплекс кофермента А 200-240 мл/сут, кокарбоксилаза 150 мг, альфа-липоевая кислота 100-200 мг, никотинамид 200 мг ( липоевая кислота вводится также в/в 0,5% 20-30 мг/кг в 400 мл 10% раствора глюкозы 30-40 кап/мин). В1 и В6 2-4 мл 5% раствора, В12 - 400-800 мкг, вит С 5% 5 мл 1 р/сут. ГКС – гидрокортизон 125 мг, преднизолон 30-60 мг 1 р/сут. В целях снижения белкового катаболизма при тяжёлой ППН - анаболики (неробол). Гепатопротекторы – эссенциале , эйконол , липостабил.

 При почечно-печеночной недостаточности в поздний период проводят так называемую комплексную терапию. Главня цель - детоксикация,

поддержание основных констант гомеостаза на время, необходимое для восстановления функциональных способностей паранхиматозных

органов. Лечение начинают в олигоанурическую стадию ОПН - консервативная детоксикация и внепочечное очищение крови. При сохранении минимального диуреза - диуретики для стимуляции диуреза: в/в эуфиллин 2,4% 10-20 мл в сочетании с салуретиками (фуросемид ) или маннитолом 1 г/кг. Начальная доза 250-500 мг с возможным последующим увеличением до 3 г/сут. Если после этого диуретического эффекта нет - отрицательная диуретическая проба - то дальнейшее использование диуретиков бессмысленно. Начинают методы внепочечного очищения- гемо- и перитонеальный диализ.

6. Для подавления кишечной микрофлоры, для снижения эндогенного токсикоза в соматогенную фазу и профилактики инфекционных осложнений

ожогов ЖКТ применяют антибиотики широкого спектра. Цефтазидим в/м 30-60 мг/кг/сут (1,0-2,0 2-3 р/д), клиндамицин в/м и в/в 18-23 мг/кг/сут

(0,6-0,9 г 3-4 р/сут), оксациллин в/м 60-120 мк/кг/сут ( 1,5-2,0 4-6

р/д), цефеним в/в 1,0-2,0 г 2 р/д, имипенем в/м и в/в 0,5-1,0 г 3-4 р/д,

меропенем в/в 0,5-1,0 г 3 р/д, ципрофлоксацин в/в 0,1-0,2 - 0,4-0,6 г 2

р/д. При ППН (подострая и хроническая фазы) нельзя вводить тетрациклины (тетрациклин, доксициклин, окситетрациклин), хлорамфеникол, аминогликозиды (канамицин, неомицин, тобрамицин,

нетилмицин), линкосамиды ( линкомицин, клиндамицин).

Список использованной литература.

1. Бабенко О.В., Агапов В.И., Авхименко М.М. Экстремальное химическое воздействие соединениями тяжёлых металлов. помощь,2000,с. 35-39.

2. Илюкевич Г.В. Антимикробная химиотерепия в хирургии.Мн.: Бел. Навука,2003, с. 12-14, 16-19, 28, 29, 30. 40.

3. Кухта В.К., Морозкина Т.С., Олецкий Э.И., Силкова Ю.В. Антиоксидантная защита тканей животных при раздельном и сочетанном

действии гамма-излучения и кадмия в различных дозах./Мед. Ралиология и радиационная безопасность,2000,с. 21-26.

4. Лужников Е.А. Клиническая токсикология.М.:Медицина,1999,с.

89-91,93-95,153,236-237,239,350-362.

5. Резник Л.Н. Таллиевая болезнь: острая и хроническая формы./Автореф. диссертации, Львов,1994,с. 9.

6. Чухловина М.Л. Медико-гигиенические аспекты нейротоксичности

таллия/Гигиена и санитария,1999,,с. 38-40.