

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**КАФЕДРА МОБИЛИЗАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
И МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ**

**Учебно-методическое пособие для студентов**

**по дисциплине ТОКСИКОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЗАЩИТА**

**Тема: Токсичные химические вещества общеядовитого  
действия**

**Волгоград - 2009**

## СОДЕРЖАНИЕ:

1. Классификация веществ, нарушающих процессы энергетического обмена организма.
2. Действие ксенобиотиков на систему крови.
3. Токсические поражения пигмента крови.
4. Карбоксигемоглобинемия.
5. Метгемоглобинемия. Метгемоглобинообразователи неорганической природы.
6. Гемолитики. Поражение крови при первичном гемолизе.
7. Ингибиторы ферментов цикла Кребса.
8. Ингибиторы цепи дыхательных ферментов.
9. Разобщители тканевого дыхания.

# **Отравляющие и высокотоксичные вещества общедовитого действия**

## **1. Классификация веществ, нарушающих процессы энергетического обмена организма**

1. Отравляющие и высокотоксичные вещества, нарушающие кислородно-транспортные функции крови (ксенобиотики, действующие на систему крови):

- Вещества, образующие карбоксигемоглобин (карбонилы металлов, оксид углерода и др.);

- Метгемоглобинообразователи (нитро- и аминосоединения ароматического ряда, нитриты, взрывные (пороховые) газы и др.);

- Вещества, разрушающие эритроциты (гемолитики) (арсины, стибин и др.).

2. Отравляющие и высокотоксичные вещества, нарушающие процессы биоэнергетики (тканевые яды):

- Ингибиторы ферментов цикла Кребса (фторорганические соединения, фторуксусная кислота и др.);

- Ингибиторы цепи дыхательных ферментов (синильная кислота и ее соединения и др.);

- Разобщители тканевого дыхания (динитроортокрезол и др.).

## **2. ДЕЙСТВИЕ КСЕНОБИОТИКОВ НА СИСТЕМУ КРОВИ**

Среди специфических проявлений повреждающего действия химических веществ на организм значительное место принадлежит поражениям системы крови. Возникшее в связи с этим понятие "яды крови" в известной мере условно, учитывая, что последние нередко обладают и другими специфическими видами биологической активности. Вместе с тем механизмы биологического поражения крови имеют отличительные особенности, во многом обусловленные природой действующих агентов.

Исходя из современного уровня знаний, правомерно выделить следующие вещества, вызывающие 3 разновидности токсического поражения крови, отличающиеся причинными особенностями пускового механизма действия, в

частности:

- вещества, вызывающие заболевания, связанные с изменением пигмента крови (оксид углерода, нитро-, аминопроизводные бензола, нитраты и нитриты и др.);
- вещества, вызывающие первичный гемолиз (мышьяковистый водород, фенилгидразин и др.);
- вещества, вызывающие первичное угнетение гемопозза (бензол и его производные, свинец).

### **3. Токсические поражения пигмента крови**

Проявления гемотоксического действия химических веществ за счет первичного воздействия на пигмент крови разнятся по характеру в зависимости от генеза нарушений. Однако во всех случаях речь идет о вмешательстве в обмен порфиринов за счет инактивации гемоглобина, в результате которой последний лишается возможности обратимо присоединять кислород и транспортировать его тканям.

Для того, чтобы была понятна роль порфиринового обмена применительно к дыхательной функции крови, уместно привести сведения о химической структуре гемоглобина, его синтезе и превращении в организме.

Гемоглобин — это сложный белок, состоящий из собственно белка-глобина и простетической группы — гема. Последний представляет собой комплекс двухвалентного железа с прото-порфирином, т.е. железопорфирин. Примечательно, что железо в составе порфирина приобретает новые свойства. Оно в 1000 раз активнее железа неорганических соединений. За счет этого железо становится катализатором окислительных процессов. Однако способность лабильно связывать кислород железопорфин приобретает только при соединении с белком, т.е. в составе гемоглобина. При синтезе гема сукцинил-КоА взаимодействует с глицином с образованием дельта-аминолевулиновой кислоты, процесс образования которой катализируется ферментом синтетазой дельта-аминолевулиновой кислоты. В результате конденсации двух молекул дельта-аминолевулиновой кислоты при

участии фермента дегидратазы этой кислоты под их влиянием угнетается Г-6-фосфатдегидрогеназа как первичное звено патологического процесса, что приводит к снижению уровня глутатиона. Конкретный механизм такого явления заключается в том, что гемолитик, угнетая активность Г-6-ФДГ, тем самым угнетает образование НАДФ-Н, который в качестве ко - фактора необходим для восстановления окисленной формы глутатиона (Г-S-S-H) в восстановленный глутатион. Иными словами, гемолитик подавляет активность глутатионредуктазы, за счет чего падает содержание Г-SH.

Глубинный механизм гемолиза в случае блокады фермента Г-6-ФДГ и как следствие падение уровня глутатиона заключается в следующем. Помимо того, что глутатион поддерживает стабильность сульфгидрильных структур гемоглобина и белков оболочки эритроцитов, он еще обеспечивает нормальное протекание реакции гликолиза, поскольку многие ферменты гликолиза содержат сульфгидрильные группы и поэтому нуждаются в глутатионе. Падение уровня глутатиона в эритроците может привести к торможению в нем гликолиза, к падению содержания АТФ, что в свою очередь нарушает функционирование "натриевого насоса". Последнее приводит к потере внутриклеточного калия и проникновению в эритроцит натрия и воды. Такой сдвиг ионного равновесия вызывает набухание эритроцита, его разрушение и, в конечном итоге, гемолиз.

Нельзя упускать из вида еще один возможный механизм действия гемолитиков. Речь идет об образовании избыточного количества эндогенной перекиси водорода за счет угнетения активности таких ферментных систем, как глутатионпероксидаза и каталаза. Так, действие ряда гемолитиков обусловлено накоплением эндогенной перекиси водорода, а также экзогенного ее поступления, что сопряжено с угнетением активности ферментов системы глутатиона, а также каталазы. Это влечет за собой снижение гемолитической стойкости эритроцитов и, как следствие, гемолиз. Именно так действуют органические перекиси, в частности гидроперекись изопропилбензола (гипериз).

Расшифровка механизма развития гемолиза позволяет объяснить факт существования достаточно выраженной индивидуальной чувствительности к веществам-гемолитикам. Впервые это было обнаружено на примере некоторых лекарственных препаратов с антималярийной активностью, в первую очередь примахина. Как оказалось, он вызывает гемолиз у лиц с выраженной недостаточностью фермента Г-6-ФДГ и нестабильностью в связи с этим глутатиона.

Именно этот феномен служит причиной развития гемолиза при таких уровнях воздействия гемолитиков, которые являются недействующими в обычных условиях.

Поскольку мышьяковистый водород является классическим гемолитиком, вызывающим первичный внутрисосудистый гемолиз за счет блокады SH-групп мембраны эритроцитов, целесообразно описать на его модели клинику интоксикации гемолитиками с таким типом действия.

Выраженность клинических симптомов интоксикации мышьяковистым водородом зависит от тяжести интоксикации. При легких формах острой интоксикации симптоматика в основном не отличается специфичностью. Она характеризуется общей слабостью, головной болью, тошнотой, незначительным ознобом. Специфическим признаком служит иктеричность склер. При выраженных формах отравления, как правило, имеет место продромальный период, длящийся от 2 до 8 ч, несмотря на процесс гемолиза, который начинается непосредственно после поступления яда в организм. Это состояние сменяется периодом бурно прогрессирующего гемолиза, который сопровождается цианозом, усилением иктеричности склер, появлением иктеричности кожи, болями в эпигастрии, правом подреберье и пояснице на фоне нарастающей слабости, головной боли, тошноты, рвоты темно-оливковыми массами из-за примеси желчи (в особо тяжелых случаях с появлением крови), подъема температуры. Одновременно моча приобретает темно-красный цвет за счет гемоглобинурии. Иногда гемоглобинурия фиксируется как первый признак интоксикации. Кровь

приобретает темно-красную окраску, а плазма становится розовой. Стул при этом жидкий, кровавистый. В ряде случаев гемолиз развивается настолько бурно, что количество эритроцитов падает до  $1 \text{ млн/мм}^3$  и даже ниже; также падает уровень гемоглобина, иногда до  $5 \text{ г\%}$ . Продукты гемолиза стимулируют эритропоэз, что приводит к ретикулоцитозу до  $200\text{—}500\%$ . При этом появляются эритроциты с базофильной пунктацией, наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз до  $15\text{—}25 \text{ тыс/мм}^3$  со сдвигом влево, иногда лимфо- и эозинопения. Возможно появление миелоцитов, СОЭ ускорена ( $22\text{—}50 \text{ мм/ч}$ ), уровень SH-групп в крови падает.

**Бурный распад эритроцитов приводит не только к гемоглинурии, но и к протеинурии с развитием олигурии, анурии, азотемии и других признаков почечной недостаточности, что обусловлено закупоркой почечных канальцев продуктами деструкции эритроцитов.** Почечный синдром специально выделяется при интоксикации мышьяковистым водородом.

В связи с гемолизом также грубо нарушается пигментный обмен с развитием билирубинемии первоначально за счет непрямой фракции, а в последствии при нарушении пигментной функции печени и за счет прямой фракции. Гипербилирубинемия приводит к появлению желтухи, которой предшествует желтовато-бронзовая окраска кожи на фоне повышения температуры тела до  $38\text{—}39 \text{ }^\circ\text{C}$ . Вовлечение в патологический процесс печени, что обычно происходит на  $3\text{—}5\text{-е}$  сутки, приводит к увеличению ее размеров, болезненности и появлению явных симптомов нарушения функции.

Летальный исход при острой интоксикации мышьяковистым водородом может наступить в ранние сроки от гипоксии, вызванной стремительным гемолизом ("аноксемическая смерть"). В более поздние сроки смерть наступает вследствие почечной недостаточности при явлениях олигурии и даже анурии ("смерть в подостром периоде").

У человека при хроническом отравлении мышьяковистым водородом наряду с симптомами анемии развиваются симптомы, свидетельствующие

о желудочно-кишечных расстройствах, а также признаки нарушения функционального состояния нервной системы в виде головокружений, болей в конечностях, шее, груди, животе, спине, онемения пальцев рук и ног. Возможны изменения ЭКГ. Описанные явления протекают на фоне сдвигов общего характера в виде повышенной утомляемости, исхудания.

К гемолитикам-ингибиторам фермента Г-6-ФДГ относятся, прежде всего, фенилгидразин и его производные.

Клиника как острого, так и хронического отравления фенилгидразином согласно наблюдениям на людях представляет собой картину классического гемолитического состояния.

У людей острое отравление фенилгидразином характеризуется с самого начала анемией с высоким ретикулоцитозом и билирубинемией за счет непрямой фракции, т.е. типичными признаками гемолиза. При этом появляются желтушность кожных покровов, цианоз губ, моча приобретает цвет пива, печень и особенно селезенка увеличиваются в размерах, в области правого подреберья — болезненность. Все это протекает на фоне общих неспецифических симптомов интоксикации — слабости, головной боли, головокружения, тошноты.

Хроническое отравление фенилгидразином у людей протекает со снижением числа эритроцитов и уровня гемоглобина, ретикуло- и пойкилоцитозом, появлением телец Гейнца, спленомегалией.

Среди ядов-гемолитиков высокой гемолитической активности, которая сочетается с метгемоглобинообразованием, обладает гидроперекись изопропилбензола (гипериз). Механизм гемолиза под влиянием гипериза обусловлен угнетением ферментов, содержащих SH-группы, включая снижение активности ряда дегидрогеназ. Гипериз обладает также свойствами окислителя, вызывая образование метгемоглобина, при условии замедленного его восстановления.



#### 4. Карбоксигемоглобинемия

Классическим примером повреждающего действия на кровь с нарушением ее дыхательной функции, обусловленным инактивацией кровяного пигмента — гемоглобина, служит образование карбоксигемоглобина (НЬСО) под влиянием оксида углерода. Превращение гемоглобина в НЬСО приводит к изменению спектральных характеристик крови, что легло в основу количественного определения его в крови. НЬСО образуется в результате взаимодействия оксида углерода (СО) с железом гемоглобина, что лишает его способности к оксигенации, приводит к нарушению транспортной функции и как результат вызывает развитие гемической гипоксии. Появление НЬСО служит следствием поступления СО в легкие с вдыхаемым воздухом. Образование НЬСО начинается с периферии эритроцитов уже в легочных капиллярах. В дальнейшем с увеличением содержания СО во вдыхаемом воздухе НЬСО образуется не только в периферических отделах эритроцита, но и в центральных его отделах. Причем скорость образования НЬСО прямо пропорциональна величине концентрации СО во вдыхаемом воздухе, а максимум его в крови определяется временем контакта. Способность гемоглобина связывать  $O_2$  и СО одинакова при условии, что 1 г гемоглобина может связывать 1,33—1,34 мл  $O_2$ .

Вместе с тем сродство гемоглобина к СО в 250—300 раз больше, чем к  $O_2$ . Примечательно, что оболочка эритроцитов служит своего рода защитным барьером при образовании НЬСО, так как во взвеси эритроцитов этого деривата гемоглобина образуется на 20 % меньше, чем в растворе гемоглобина. Валентность железа в НЬСО остается неизменной, происходит лишь перестройка связей  $Fe^{2+}$ . Все непарные электроны участвуют в образовании НЬСО. Параллельно с образованием связей между СО и  $Fe^{2+}$  изменяется характер связи железа с глобином и порфирином. Она теряет свой ионный характер и превращается в ковалентную.

Скорость этих реакций и образование НЬСО определяются парциальным давлением СО и  $O_2$  в воздухе. При этом количество образовавшегося НЬСО

прямо пропорционально давлению СО в окружающей среде и обратно пропорционально давлению  $O_2$ . Несмотря на высокое, как указывалось выше, сродство СО к гемоглобину, ассоциация его с гемоглобином происходит в 10 раз медленнее, чем таковая с  $O_2$ . Однако при этом диссоциация НЬСО протекает в 3600 раз медленнее, чем диссоциация НЬ $O_2$ . По этой причине НЬСО очень быстро накапливается в крови даже при сравнительно небольшом содержании СО во вдыхаемом воздухе. Таким образом, помимо выключения части гемоглобина из транспорта кислорода, еще одним патогенетически важным звеном в нарушении дыхательной функции крови на фоне карбоксигемоглобинемии служит замедление диссоциации оксигемоглобина под влиянием НЬСО, что известно под названием эффекта Холдена. Так, в физиологических условиях повышение концентрации  $CO_2$  в крови способствует ускоренному отщеплению  $O_2$  от НЬ $O_2$ , при наличии НЬСО этот сбалансированный процесс нарушается. Принято считать, что суть эффекта Холдена заключается в том, что при взаимодействии СО с гемоглобином поступивший в кровь СО соединяется только с 3 из 4 атомов железа в молекуле гемоглобина, тогда как с 4-м атомом железа соединяется  $O_2$ , сродство которого к этому атому железа резко возрастает, что, естественно, затрудняет диссоциацию оксигемоглобина. Итак, основным пусковым механизмом развития специфической гемической гипоксии при отравлении СО является образование НЬСО, который утрачивает способность переносить кислород в сочетании с угнетающим влиянием на процесс диссоциации НЬ $O_2$ . Неопровержимое доказательство того, что первопричиной развития СО-интоксикации является карбоксигемоглобинемия, — прямая зависимость между уровнем НЬСО в крови и тяжестью интоксикации. Так, при содержании НЬСО в крови, равном 10 %, отмечается лишь одышка при физическом напряжении, при 40—50 % НЬСО появляются явные признаки интоксикации: головная боль, помрачение сознания вплоть до его потери, концентрация НЬСО в крови свыше 60 % ведет к летальному исходу. Во всяком случае у людей,

впадающих в коматозное состояние или погибающих от острого отравления СО, содержание НЬСО, как правило, не менее 50 %. Однако не всегда прослеживается прямая связь между содержанием в крови НЬСО и тяжестью отравления. Известны случаи, когда тяжелая форма отравления развивалась уже при 20 % НЬСО и, наоборот, при 60 % НЬСО встречаются легкие формы отравления. Во многом это объясняется достаточно большой индивидуальной чувствительностью к СО, которую связывают с генетическим фактором.

Реальным подтверждением кислородного голодания за счет карбоксигемоглобинемии при тяжелой острой интоксикации СО является снижение содержания кислорода в артериальной крови до 13,4—12,4 об.% сравнительно с 18—20 об.% в норме. Одновременно падает артериально-венозная разница в содержании  $O_2$  с 6—7 об.% до 3,0—2,2 об.%, снижается утилизация кислорода тканями, исходя из величины соответствующего коэффициента, уменьшается содержание  $CO_2$  в крови до 35 об.% в сравнении с нормой 45 об.%.

Образование НЬСО под влиянием СО не является единственным нарушением порфиринового обмена. Так, при остром СО-отравлении при вдыхании СО в концентрациях 40—600 мг/м<sup>3</sup> растет содержание протопорфирина в эритроцитах, а также развивается копро- и уропорфирия. Причем рост копропорфиринов в моче обусловлен образованием продуктов синтеза СО с железопорфиринами тканей, которые, поступая в кровь, выделяются затем с мочой. В особо тяжелых случаях прослежено увеличение содержания порфобилиногена. Возможно возрастание уровня метгемоглобина и появление сульфгемоглобина в крови. И, наконец под влиянием СО возрастает содержание ключевого продукта синтеза Гемоглобина дельтааминолевулиновой кислоты в плазме и эритроцитах, что по-видимому, свидетельствует об угнетении синтеза гемоглобина под влиянием СО.

Долгое время считали, что механизм токсического действия СО определяется исключительно нарушением дыхательной функции крови за

счет образования НЬСО. Однако со временем эта концепция была пересмотрена Убедительно доказано, что СО действует на многие биологически активные системы организма, содержащие железо, а именно: миоглобин, цитохромсодержащие дыхательные ферменты, такие как цитохром Р-450, цитохромоксидаза (цитохром а3), цитохром с, пероксидаза, каталаза.

При взаимодействии СО с миоглобином образуется карбоксимиоглобин, хотя сродство СО к миоглобину меньше, чем к гемоглобину. В то же время сродство миоглобина к СО, по разным данным, в 25—50 раз больше, чем кислороду.

Таким образом, при отравлении СО наряду с образованием НЬСО происходит также образование карбоксимиоглобина. При этом его нарастание в мышцах протекает параллельно росту этого деривата гемоглобина в крови. Не исключено, что появление карбоксимиоглобина в мышцах играет определенную роль в патогенезе СО-интоксикации, во всяком случае поражение мышц при этом однозначно связывают с воздействием на миоглобин. Есть данные, что соотношение карбоксимиоглобина и НЬСО независимо с уровня воздействия СО составляет 0,52. При тяжелых отравлениях более 25 % миоглобина может быть связано с СО.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют в пользу того, что в патогенезе СО-интоксикации далеко не последнюю роль играет взаимодействие СО с системой цитохромов — железосодержащих дыхательных ферментов, что приводит к угнетению тканевого дыхания. Как выяснилось, тяжесть нарушений в организме именно за счет этого механизма существенно превосходит таковые, вызванные банальной кислородной недостаточностью, связанной с дефицитом  $O_2$  во вдыхаемом воздухе.

Основное внимание при оценке токсического воздействия СО на организм до определенного времени уделялось острым отравлениям, возникающим под влиянием этого газа. Несмотря на то что пусковым механизмом развития острой интоксикации СО служит его взаимодействие с гемоглобином и другими железосодержащими биохимическими структурами, в кли-

нической картине интоксикации преобладают прежде всего симптомы расстройств со стороны ЦНС, выраженность которых, как правило, зависит от содержания НЬСО в крови.

Учитывая, что патогенез острого отравления СО изначально определяется повреждающим действием на кровь, уместно охарактеризовать, как при этом изменяется морфологический и биохимический состав крови. На высоте интоксикации увеличивается количество эритроцитов до 5,5-

6,5-10<sup>12</sup>/л, что обусловлено, с одной стороны, сокращением селезенки за счет рефлексов с каротидных синусов и поступлением в кровь депонированных эритроцитов, а с другой стороны, причиной эритроцитоза может быть непосредственная стимуляция СО образования эритропоэтина. И, наконец, нельзя исключить гипоксию как еще один причинный фактор возрастания числа эритроцитов. Эритроцитоз — чаще всего явление временное, однако иногда развивается истинная полицитемия либо сразу вслед за острой интоксикацией, либо как последствие спустя месяцы и даже годы. При повторных отравлениях СО на фоне лимфоцитоза в крови появляются нормобласты при повышенном содержании ретикулоцитов. Примечательно, что изменения содержания гемоглобина при СО-интоксикации мало характерны.

В ряде случаев исходом поражения красной крови при отравлении СО является развитие анемии типа Бирмера в сочетании с нейтропенией. Изменения со стороны белой крови встречаются чаще, чем таковые со стороны красной. Это проявляется нейтрофильным лейкоцитозом иногда до 20—25-10<sup>9</sup>/л со сдвигом влево на фоне лимфо- и эозинопении при снижении фагоцитарной активности. Считается, что механизм лейкоцитоза связан со стрессом, а угнетение фагоцитоза — с угнетением активности цитохромоксидазы в нейтрофилах. У людей при отравлении СО зафиксировано повышение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов.

Что касается костного мозга, то клетки его претерпевают дегенеративные изменения при явлениях раздражения, о чем

свидетельствует увеличение ядросодержащих элементов со сдвигом формулы влево с вершиной в области миелоцитов и метамиелоцитов.

Существенно важными при интоксикации СО представляются некоторые сдвиги биохимического характера: увеличение негемоглобинового железа крови (может достигать 50 %), что имеет непосредственное отношение к состоянию красной крови. При повторных острых отравлениях параллельно происходит падение содержания железа в тканях за счет соединения с СО, что расценивается как механизм детоксикации. Достаточно хорошо изучены и некоторые другие биохимические сдвиги в периферической крови при остром отравлении СО. Так, со стороны углеводного обмена выявлены нарушения в виде гипергликемии и глюкозурии. По мнению одних авторов, эти сдвиги могут быть следствием изменений центральных механизмов регуляции углеводного обмена, по мнению других, причина — в усиленном распаде гликогена печени за счет интенсивного выделения адреналина. Достаточно закономерным при этом считается увеличение содержания молочной кислоты в крови при повышении уровня НЬСО до 30 %. Нарушения азотистого обмена при острой интоксикации СО сводится, в основном, к усиленному накоплению азотистых шлаков в крови, а именно мочевины, что обусловлено нарушениями антитоксической функции печени. Со стороны липидного обмена прослежены стимуляция окисления свободных жирных кислот и снижение продукции триглицеридов. Электролитный обмен проявляется дисбалансом содержания в крови и тканях кальция, магния и особенно калия и натрия. Последнее приводит к нарушению деятельности сердечной мышцы.

Длительное время возможность развития хронического отравления СО подвергалась сомнению. В настоящее время общепризнано, что такая форма патологии существует.

Хроническое отравление СО у людей может возникнуть при длительном вдыхании воздуха с содержанием СО в концентрации порядка 10—50 мг/м<sup>3</sup>.

Обычно при этом в крови обнаруживается 3—13 % НЬСО, в то время как в крови у некурящих людей содержание НЬСО составляет 1,5—2 %. Со стороны красной крови в условиях хронического отравления СО прослежены увеличение содержания гемоглобина и эритроцитов иногда на фоне ретикулоцитоза, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, более редко наблюдается тромбоцитоз. При этом содержание эритроцитов может достигать значений  $6 \cdot 10^{12}/л$  и выше. Однако в поздних стадиях интоксикации, а иногда уже на начальных ее этапах, возможно развитие анемии. Описаны даже единичные случаи пернициозной и гиперхромной анемии с перерождением в парамиелобластлейкемию, что обычно заканчивалось летальным исходом. Примечательно, что в условиях хронического воздействия СО на людей при содержании НЬСО в крови в среднем 4 % в эритроцитах возрастало содержание дельтааминолевулиновой кислоты до 2,7—6,9 мкг/мл в сравнении с исходным (0,7—2,5 мкг/мл). В последующем это сопровождалось нарушением синтеза порфиринов и тема. В целом нельзя исключить и прямое воздействие СО на биосинтез гема в клетке. В известной мере по содержанию дельтааминолевулиновой кислоты в эритроцитах можно судить о чувствительности организма к СО. Изменения со стороны белой крови характеризуются разнонаправленностью, в частности может иметь место как лейкоцитоз, так и лейкопения на фоне эозинопении, лимфоцитоза, моноцитоза. Описана также токсическая зернистость нейтрофилов. При хроническом воздействии СО в нейтрофилах обнаружено увеличение ДНК и снижение РНК при условии падения в них активности пероксидазы.

Хорошо известно, что клиника как острых, так и хронических отравлений СО изобилует симптомами поражения в первую очередь ЦНС, а также других органов и систем, что объясняется в первую очередь результатом развивающейся гемической гипоксемии и гипоксии, а также в известной мере блокадой ферментных систем, содержащих железопорфириновые структуры. Для хронического воздействия характерны расстройства ЦНС: астенический синдром, вегетативная дистония и ангиодистонический синдром

с склонностью к ангиоспазмам, а также изменения психической сферы. Доказано, что хроническая интоксикация СО сопровождается нарушением функции сердечно-сосудистой системы при условии разной степени поражения сердечной мышцы за счет гипоксии. Возможны изменения артериального давления как в сторону гипо-, так и особенно гипертонии. Несколько менее закономерно, но, тем не менее, возможно возникновение отклонений со стороны эндокринной системы, в том числе в половой сфере, а также показателей функций щитовидной железы и надпочечников.

И, наконец, существуют данные о нарушениях органов чувств под влиянием хронической СО-интоксикации. Это касается органа слуха (кохлеарной и вестибулярной части внутреннего уха), а также органа зрения с нарушениями конвергенции, аккомодации, цветоощущения, остроты зрения, сужением полей зрения и, наконец, изменениями глазного дна в виде сосудистой патологии сетчатки различной интенсивности.

#### Мероприятия медицинской защиты.

- Использование индивидуальных технических средств защиты в зоне химического заражения

#### Специальные профилактические медицинские мероприятия

- Применение антидота перед входом в зону пожара
- Проведение санитарной обработки пораженных карбонилами металлов на передовых этапах медицинской эвакуации

#### Специальные лечебные мероприятия

- Своевременное выявление пораженных
- Применение антидотов и средств патогенетической и симптоматической терапии состояний, угрожающих жизни, здоровью и дееспособности в ходе оказания медицинской помощи



## Первая помощь и лечение отравлений

### оксидом углерода (II)

Основной задачей при оказании первой помощи является скорейшее удаление яда из организма. Необходимо немедленно прекратить дальнейшее поступление оксида углерода и удалить пострадавшего из отравленной атмосферы. После выноса пострадавшего на свежий воздух следует дать ему вдыхать нашатырный спирт. Рекомендуется горячее питье (чай, кофе). При остановке дыхания следует проводить ИВЛ в сочетании с подачей кислорода. Искусственное дыхание необходимо делать до восстановления самостоятельных дыхательных движений. Абсолютными показаниями к проведению искусственной вентиляции легких являются: полное отсутствие самостоятельных дыхательных движений, стойкая гиповентиляция, патологическая аритмия дыхания.

Основным средством терапии отравления оксидом углерода следует рассматривать кислород. При данной патологии он может быть приравнен к антидотам. Предпочтение следует отдать гипербарической оксигенации, особенно при тяжелых отравлениях. Основой для оксигенотерапии явились опыты Галдана (1895г.), показавшего, что использование кислорода под давлением спасает экспериментальных животных от гибели при действии оксида углерода в смертельных концентрациях. В нашей стране клиническое применение оксигенобаротерапии для лечения острых отравлений оксидом углерода относится к 1958 году, когда военно-морской врач К.М.Раппопорт сообщил об успешном применении кислорода под давлением 2-3 атм. в барокамере для лечения 4 человек.

Преимущество гипербарической оксигенации перед изобарической связано с резким увеличением транспортной функции плазмы крови для кислорода. Это позволяет обеспечить нормальный газообмен даже в тех случаях, когда блокирован гемоглобин, а количество растворенного под избыточным давлением в плазме кислорода таково, что отпадает

необходимость в гемоглобине как в переносчике кислорода. Кроме того, при оксигенотерапии резко ускоряется диссоциация карбоксигемоглобина и оксигемоглобина от кислорода.

Рекомендуется следующая схема применения кислорода: при тяжелой степени отравления - давление кислорода 2-4 атм., время пребывания под максимальным давлением в зависимости от состояния человека может колебаться от 15 до 45 минут.

Длительная гипербарическая оксигенация может привести к ателектазам из-за вымывания из альвеол азота.

В качестве антидота оксида углерода может применяться препарат ацизол (6 % раствор в ампулах по 1 мл) для внутримышечного введения. Ацизол пролонгирует пребывание в атмосфере оксида углерода, снижая потребление кислорода, лечебное действие проявляется за счет образования комплекса с оксидом углерода и комплексом "оксид углерода - гемоглобин". Снижает частоту развития энцефалопатии и других осложнений. Применяется в военно-морской медицине как профилактическое средство.

Для стимуляции дыхательного центра можно использовать карбоген с содержанием  $\text{CO}_2$  5 %. Лекарственная терапия при отравлении оксидом углерода носит симптоматический характер. Назначают кофеин, адреналин, кордиамин, феназепам. Используются антикоагулянты и вазодилататоры по показанию.

Применение метиленового синего при отравлении оксидом углерода в качестве акцептора электрона и нормализующего тканевое дыхание агента теоретически не обосновано, так как метиленовый синий обеспечивает транспорт электронов от субстрата непосредственно к кислороду, минуя цитохромы и цитохромоксидазу. Такой механизм не позволяет тканям использовать энергию окисления субстратов, так как при этом не происходит синтез АТФ. Клинические наблюдения также подтвердили нецелесообразность использования метиленового синего при отравлении

оксидом углерода, как это было ранее рекомендовано в ряде руководств по токсикологии.

Для ускорения выведения оксида углерода предложены препараты железа и кобальта. Установлено, что введение внутрь железа в дозе 50 мг/кг ускоряет удаление оксида углерода из организма (ферковен, феррум - лек и др.), в тяжелых случаях показано внутривенное введение ферковена - 5 мл медленно. Ускоряют выведение оксида углерода с мочой и кобальтовые соединения. Рекомендуется применять витамин В<sub>12</sub> и кобальт в виде соединений с ЭДТА. Цитохром С (по 10-30 мл внутримышечно) ускоряет выведение больных из оксиглеродной комы.

Определенный интерес представляют данные о влиянии адаптогенов на течение интоксикаций оксидом углерода. Выяснилось, что в определенных дозах и в условиях предварительного введения дибазол оказывал положительное влияние на течение интоксикации. Имеются данные о защитном действии женьшеня при остром отравлении оксидом углерода.

Экспериментальные исследования показали, что применение цитохрома С в комплексе с витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub> и карбоксилазой предупреждает изменение углеводного обмена, характерные для интоксикации оксидом углерода.

## 5. Метгемоглобинемия

К поражениям крови за счет инактивации дыхательного пигмента крови, помимо карбоксигемоглобинемии, относятся патологические состояния, которые сопровождаются развитием метгемоглобинемии. Метгемоглобин — патологический дериват гемоглобина, в котором железо из двухвалентного переходит в окисленную трехвалентную форму, утрачивая при этом способность присоединять кислород и транспортировать его к органам и тканям. Иными словами, в случае метгемоглобинемии по аналогии с карбоксигемоглобинемией нарушается дыхательная функция крови. Отличительная особенность метгемоглобинемии заключается в том, что она способствует повышению сродства кислорода к

оксигемоглобину, в силу чего затруднена диссоциация последнего и дыхательная функция крови страдает примерно вдвое больше, чем при простом падении уровня функционально активного кислорода. Замедленная реакция трансгемирования в условиях метгемоглобинемии тоже служит косвенным подтверждением повышенного сродства гемоглобина к кислороду. Среди соединений, которые обладают способностью к метгемоглобинообразованию, наиболее известны аминок- и нитропроизводные бензола, нитриты и нитраты, красная кровяная соль, бертолетова соль и некоторые другие вещества.

Поскольку ключевым механизмом поражения крови под влиянием веществ-метгемоглобинообразователей служит процесс метгемоглобинообразования, целесообразно осветить механизм этого процесса, который в настоящее время достаточно подробно изучен. В основе данного процесса лежит окисление гемоглобина различными окислителями, в результате чего железо гемоглобина из двухвалентного состояния ( $Fe^{2+}$ ) переходит в трехвалентное ( $Fe^{3+}$ ), т.е. образуется метгемоглобин.

В физиологических условиях в организме человека и животных постоянно происходит образование и восстановление метгемоглобина, общее количество которого в крови колеблется в пределах 0,1—2,5 %. Если бы не происходил процесс постоянного его восстановления, то в сравнительно короткое время (через 4—7 дней) весь гемоглобин окислился бы в метгемоглобин.

Метгемоглобинемия в указанных пределах носит защитный характер, обезвреживая цианиды, сероводород, фенол, янтарную, масляную и мышьяковую кислоты, роданиды и другие вещества путем связывания их в комплексные сравнительно безвредные соединения. Полезная роль метгемоглобина в физиологических условиях заключается в том, что он способствует также каталитическому распаду перекиси водорода, являющейся обязательным компонентом в реакциях окислительной деградации гемоглобина и образования вердоглобинов. В этом случае метгемоглобин проявляет свойства пероксидазы.

Процесс восстановления метгемоглобина до гемоглобина в организме осуществляется двумя ферментными системами: НАД-Н-зависимой и НАДФ-Н-

зависимой метгемоглобинредуктазами. При этом основную роль играет редуктаза, зависящая от НАД-Н, активность которой в 10—20 раз выше, чем активность НАДФН-зависимой метгемоглобинредуктазы.

Образование метгемоглобина может происходить за счет прямого окисления гемоглобина в метгемоглобин под влиянием упоминавшихся ранее веществ, в первую очередь анилина, нитробензола и их многочисленных производных, а также за счет усиления эндогенного образования метгемоглобина. Последнее наблюдается в случае возрастания в эритроцитах уровня эндогенной перекиси водорода. Обычно это случается при подавлении активности таких ферментов, как каталаза, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза, что в итоге влечет за собой образование эндогенного метгемоглобина. Примечательно, что в процессе интоксикации метгемоглобинообразователями зачастую активность каталазы повышается, что следует расценивать как защитную адаптивную реакцию.

Большинство метгемоглобинообразователей обладают смешанным типом действия, вызывая как прямое окисление гемоглобина в метгемоглобин, так и косвенное за счет усиления эндогенного метгемоглобинообразования, связанного с подавлением активности метгемоглобинредуктазных систем. Поскольку подавляющее большинство метгемоглобинообразователей принадлежат к амино- и нитропроизводным бензола, уместно остановиться на особенностях механизма образования метгемоглобина именно под влиянием представителей веществ этого класса. Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что анилин, нитробензол и другие дериваты сами по себе метгемоглобинообразующей способностью не обладают. Существуют убедительные доказательства того, что ответственными за образование метгемоглобина при воздействии на организм ароматических аминов и нитросоединений являются их промежуточные метаболиты фенилгидроксиламин (ФГА) и нитрозобензол (НЗБ), способные обратимо превращаться друг в друга. При этом сущность метгемоглобинообразования под влиянием системы ФГА — НЗБ заключается в круговом ферментативном окислительно-восстановительном процессе, первым этапом которого является реакция сопряженного окисления ФГА в НЗБ и

гемоглобина в метгемоглобин. При этом НЗБ значительно уступает ФГА в метгемоглобинообразующей активности. При внутривенном введении изомолярных доз ФГА и НЗБ образуется соответственно 57,8 и 36,6 % метгемоглобина. Вторая фаза кругового процесса образования метгемоглобина заключается в восстановлении НЗБ вновь в ФГА с помощью НАДН и НАДФ-Н-зависимых редуцирующих систем, после чего весь ход реакции воспроизводится заново. Круговой окислительно-восстановительный процесс ФГА — НЗБ — ФГА обладает высокой метгемоглобинообразующей потенцией и способен длиться 8-10 ч с момента добавления к крови ФГА. Однако интенсивность этого процесса определяется главным образом редукцией НЗБ в ФГА (т.е. второй фазой), так как первая фаза сопряженного окисления ФГА в НЗБ и гемоглобина в метгемоглобин протекает чрезвычайно быстро. ФГА в зависимости от дозы обеспечивает образование от 60 до 700 эквивалентов метгемоглобина, в связи с чем анилин *in vivo* (т.е. после превращения в ФГА) способен окислять от 20 до 200 эквивалентов гемоглобина. Не исключено, что потенция указанного процесса усиливается еще и за счет способности НЗБ восстанавливаться не только в ФГА, но и в исходное соединение, в частности анилин, хотя это происходит значительно медленнее, чем редукция НЗБ в ФГА.

Таким образом, ароматические амины и нитросоединения, способные превращаться в М-гидроксидамино- и N-нитрозопроизводные, являются потенциальными метгемоглобинообразователями.

Вместе с тем, кроме промежуточных продуктов метаболизма ароматических аминов и нитросоединений, метгемоглобинообразующей активностью обладают и их конечные метаболиты — аминофенолы, хотя они значительно уступают по этому признаку промежуточным метаболитам.

Прямым следствием инактивации кровяного пигмента крови с возникновением метгемоглобинемии служит появление в эритроцитах своеобразных включений, так называемых телец Гейнца. По своей природе тельца Гейнца представляют денатурированный и осажденный внутриклеточно в виде преципитата кровяной пигмент, что установлено в результате многолетней

дискуссии. Необратимая денатурация гемоглобина наступает лишь в том случае, если происходит окисление тиоловых групп глобина. Причем этот процесс может предшествовать образованию метгемоглобина или протекать параллельно с ним. Ослабление связи гема с глобином служит одним из пусковых механизмов формирования телец Гейнца. Заслуживает внимания вопрос о причинной связи образования телец Гейнца с метгемоглобинообразованием. Если на примере соединений из класса аминов и нитросоединений бензола эта взаимосвязь четко доказана, то при нитратной или врожденной метгемоглобинемии образования телец Гейнца не происходит в силу того, что в этих случаях редуктазные системы достаточно быстро и на новом уровне обеспечивают восстановление нарушенного равновесия.

*В итоге в основе образования телец Гейнца лежит окисление или блокада двух реактивных тиоловых групп глобина при условии, что превращение феррогема в ферригем (т.е. переход гемоглобина в метгемоглобин) значительно повышает вероятность окисления тиоловых групп глобина, а следовательно, и денатурированного пигмента.*

Окисление, равно как и восстановление уже окисленных тиоловых групп глобина, во многом зависит от восстановленного глутатиона (Г-SH). Последний, помимо защиты тиоловых групп глобина, препятствует инактивации тиоловых ферментов и сульфгидрильных групп мембраны эритроцитов. Недаром Г-SH получил название "тиоловый щит эритроцитов", который поддерживает красящее вещество крови в деятельном состоянии. Как правило, под влиянием веществ-метгемоглобинообразователей запасы Г-SH истощаются, хотя не исключено и увеличение уровня Г-SH, что может рассматриваться как компенсаторная реакция, связанная с усиленной потребностью в нем при восстановлении метгемоглобина. Важную роль в денатурации кровяного пигмента играют также SH-группы мембраны эритроцитов, поскольку они являются первичным диффузным барьером по предотвращению проникновения веществ-окислителей внутрь клеток.

Наряду с инактивацией SH-групп мембраны эритроцитов происходит окисление сначала двух реактивных тиоловых групп глобина, а затем и остальных 4 SH-групп, что приводит к денатурации молекулы гемоглобина. Денатурированный гемоглобин связывает молекулы Г-SH, полимеризуется через водородные связи и выпадает в виде телец Гейнца. Размеры последних прямо пропорциональны времени денатурации гемоглобина и количеству молекул Г-SH.

Схематично процесс образования телец Гейнца может быть представлен следующим образом:

1. Окисление гемоглобина в метгемоглобин до равновесного состояния гемоглобин — метгемоглобин.
2. Окисление двух реактивных SH-групп глобина.
3. Окисление оставшихся SH-групп глобина.
4. Денатурация и осаждение пигмента в виде телец Гейнца.

Как правило, эритроциты, содержащие тельца Гейнца, под их влиянием разрушаются, что в итоге приводит к гемолизу с укорочением срока жизни эритроцитов. Однако в данном случае существенную роль играют размеры телец Гейнца. Известно, что при незначительной степени воздействия тех же нитро- и аминсоединений ряда бензола тельца Гейнца остаются мелкими, иногда имея пылевидную форму, сохраняются в эритроците до 2—3 нед без нарушения их целостности. Но вместе с тем следует отметить удивительную способность селезенки удалять тельца Гейнца из эритроцитов, не разрушая последние. Естественно, что в первую очередь это касается мелких включений. Конечно же, более универсальная реакция — разрушение эритроцитов по выходе телец Гейнца из внутри- во внеклеточное пространство. В результате наряду с падением уровня гемоглобина падает и число эритроцитов, следствием чего является развитие гемолитической анемии с образованием продуктов распада метгемоглобина, при котором не происходит разрыва порфиринового кольца.

Особенность гемолиза под влиянием метгемоглобинообразователей за-



ключается в том, что он является вторичным. Как следствие острого гемолиза развивается гиперхромная гемолитическая анемия регенераторного типа. Об омоложении красной крови свидетельствуют ретикулоциты, появление нормобластов, телец Жолли, повышение кислотоустойчивости эритроцитов, судя по уплощению кислотных эритрограмм или сдвигу вправо.

Гемолитическая анемия неизбежно приводит к развитию аноксемии и аноксии гемического типа. Как результат этого возможно токсическое влияние на эритропоэз, о чем свидетельствуют такие изменения клеток красной крови, как мегалобластоидия, кариорексис, атипизм митозов нормобластов, анизо- и пойкилоцитоз.

Учитывая разную степень проявления метгемоглобинообразующей активности, а также анемизирующего действия amino- и нитропроизводных бензола предложена классификация соединений, принадлежащих к этому классу по степени гемотоксического действия. Она включает 5 градаций с учетом таких критериев, как пиковые значения метгемоглобинемии, число телец Гейнца и падение уровня общего гемоглобина и оксигемоглобина. Выраженной способностью избирательно поражать красную кровь по типу веществ-метгемоглобинообразователей, помимо анилина и нитробензола, обладают алкил- и алкоксипроизводные анилина (все изомеры толуидина, анизидины, р-фенетидин, цианпроизводные этиланилина), хлоранилины, нитрохлор-бензолы, динитро- и тринитротолуол.

### **Показатели гемотоксического действия при остром отравлении метгемоглобинообразователями.**

Острое токсическое действие на кровь метгемоглобинообразователей из класса аминов и нитросоединений известно давно.

При этом наиболее характерным видимым симптомом острой интоксикации является цианоз, выраженность которого, как правило, пропорциональна тяжести отравления. Цианоз, проявляясь особенно на деснах, губах, ушах, кончике носа, в основном обусловлен усиленным образованием в крови метгемоглобина и находится в прямой зависимости от его уровня.

Наличие в крови 1,4—2 г% метгемоглобина свидетельствует о развитии острого отравления. В случаях тяжелого острого отравления содержание метгемоглобина превышает 50 %, достигая иногда 60—80 %, находится на уровне не более 30—50 % в случаях отравления средней тяжести и 10—12 % — при отравлениях легкой степени. При метгемоглобинемии порядка 20—30 % она подвергается обратному развитию в течение 1—3 дней без лечебного вмешательства, а при наличии в крови свыше 40 % метгемоглобина необходимы активные лечебные меры для его ликвидации, так как метгемоглобинемия такой степени может привести к летальному исходу. По-видимому, способность организма противостоять высокому уровню метгемоглобина резко варьирует в зависимости от индивидуальных особенностей.

Среди симптомов острого отравления метгемоглобинообразователями обязательно присутствуют все признаки анемии (падение гемоглобина, числа эритроцитов) в сочетании с падением осмотической резистентности эритроцитов. Следствием гемолиза является повышение содержания непрямого билирубина до 20—100 % вплоть до гемолитической желтухи. Билирубинемия при этом сопровождается уробилинурией. Иногда наблюдается и копропорфиринурия, что может быть сопряжено с образованием продуктов распада метгемоглобина, при котором не происходит разрыва порфиринового кольца.

Специфическим симптомом острого гемолитического состояния при отравлении метгемоглобинообразователями служит появление телец Гейнца. Между степенью анемии и интенсивностью их образования существует параллелизм, поскольку именно они приводят к разрушению эритроцитов. Особенностью анемии под влиянием метгемоглобинообразователей служит дефицит кислородной емкости крови. В частности, имеются наблюдения, что насыщение кислородом падает в 3—4 раза при острых профессиональных отравлениях анилином, нитробензолом и нитрохлорбензолом на фоне возрастания уровня метгемоглобина до 45 % и падения гемоглобина до 39 %. Вполне естественно, что в таких условиях развивается кислородная недостаточность по типу гемической гипоксии. О реге-

нераторном характере развивающейся анемии при остром отравлении анилином, нитробензолом и их производными свидетельствуют ретикулоцитоз, появление нормобластов, телец Жолли, увеличение диаметра эритроцитов, анизоцитоз, а также повышение кислотоустойчивости красных кровяных клеток, судя по сдвигу кислотных эритрограмм вправо. Причиной стимуляции эритропоэза служат продукты гемолиза и гипоксемия как специфические раздражители этого процесса. На фоне острого гемолитического состояния под влиянием метгемоглобинообразователей (например, фенацетина) возможна метгемоглобинурия.

Имеющиеся экспериментальные данные позволяют оценить динамику гематологических изменений при остром отравлении метгемоглобинообразователями на примере анилина, нитробензола и их многочисленных производных. Первой во времени развивается метгемоглобинемия с максимумом ее спустя 1,5—2 ч. Позже в крови появляются тельца Гейнца и падает общий гемоглобин.

Примечательно, что снижение уровня оксигемоглобина во времени значительно опережает снижение общего гемоглобина, в силу чего содержание последнего не может в должной мере характеризовать дыхательную функцию крови в первые часы интоксикации, когда происходит образование большого количества неактивных пигментов (метгемоглобина), которые определяются в составе общего гемоглобина. Спустя 6—7 сут подвергаются обратному развитию метгемоглобинемия. К особенностям динамики острой метгемоглобинемии как таковой относится ее волнообразное течение, особенно ступенчатый спад, что четко прослеживается на примере анилина. Первоначальный быстро нарастающий пик метгемоглобинемии обязан стремительно развивающемуся круговому ферментативному процессу взаимного превращения промежуточных метаболитов ФГА → НЗБ → ФГА. После каждого пика, длящегося не многим более 12 ч, что соответствует примерной длительности сочетанного окисления гемоглобина в метгемоглобин и ФГА в НЗБ, уровень метгемоглобина резко падает. Спад

метгемоглобинемии уже в первые сутки можно объяснить, прежде всего, быстрым выведением соединения-метгемоглобинообразователя (в частности, анилина) из организма. Дальнейшее, хотя и менее выраженное повышение содержания метгемоглобина в известной мере возможно обусловлено частичным восстановлением НЗБ не только в ФГА, но и в анилин. Но, скорее всего, пролонгирование метгемоглобинемии на невысоком уровне после первоначального пика обусловлено образованием метгемоглобина по "хиноидному" типу под влиянием конечных метаболитов амино- и нитропроизводных бензола — аминофенолов, о чем упоминалось выше. Кривая падения метгемоглобина на конечном отрезке имеет пологий вид.

Появление при острых отравлениях телец Гейнца вслед за пиком метгемоглобинемии согласуется с точкой зрения о том, что они являются продуктами деструкции гемоглобина после предварительного окисления его в метгемоглобин. Эритроциты, содержащие тельца Гейнца, обречены на быстрое разрушение, являя собой пример ускоренного старения. Следствием этого процесса и является развитие острой гемолитической гиперхромной анемии, как итог первичной инактивации кровяного пигмента.

Наряду с избирательным поражением красной крови для аминов ряда бензола при остром отравлении характерны расстройства функции ЦНС по типу синдрома гипотонического возбуждения, характерного для веществ — доноров водорода.

Огличительная особенность анемии при хроническом отравлении ароматическими аминами и нитросоединениями — ее гипохромный характер сравнительно с гиперхромной анемией при остром отравлении. В остальном специфические изменения красной крови в целом аналогичны таковым, описанным выше применительно к острому отравлению, включая мет- и сульфгемоглобинемиию, а также тельца Гейнца. Вместе с тем клиника поражения крови во многом зависит от фазы интоксикации. Например, хроническое отравление ароматическими аминами на ранних стадиях характеризуется возрастанием гемоглобина и числа эритроцитов, а затем уже развиваются

явные признаки анемии с падением гемоглобина и эритроцитов.

Прослежены особенности течения хронических анемий в зависимости от того, какие конкретно соединения ее вызвали. Так, своеобразие анемии при хроническом воздействии нитрохлорбензола заключается в замедленном на начальном этапе, а затем бурном ее течении.

Грозным осложнением анемии при хронической интоксикации тринитротолуолом (ТНТ) может быть развитие в отдельных случаях апластических состояний, что совершенно нехарактерно для действия других веществ этого класса.

Помимо специфических изменений морфологического состава периферической крови в условиях хронического воздействия ароматических amino- и нитросоединений, известны и изменения ее биохимического состава. В частности, описаны разнонаправленные изменения в содержании негемоглобинового железа сыворотки как в сторону падения, так и в сторону повышения при хронической интоксикации ТНТ, что, по-видимому, обусловлено фазовостью ее течения.

Особое место при оценке длительного (подострого и хронического) воздействия аминов и нитросоединений ряда бензола следует отвести нарушениям обмена серосодержащих соединений, как правило, имеющих прямое отношение к механизму их токсического влияния.

Об активном вмешательстве метгемоглобинообразователей в обмен серосодержащих соединений, судя по данным обширных экспериментальных исследований, свидетельствует снижение уровня свободных SH-групп крови под влиянием большинства (в 34 случаях из 43) производных анилина и нитробензола. При этом особо характерен такой сдвиг при воздействии веществ с выраженными гемотоксическими свойствами, что подтверждает его специфичность. Еще одним доводом в пользу этого является избирательность блокады SH-групп именно цельной крови, т.е. эритроцитов, при сохранности их в сыворотке. Механизм подавления тиоловых структур в эритроцитах может быть различным, а именно за счет инактивации SH-групп

глобина, цитоплазмы эритроцитов и, наконец, их мембраны. Однако в любом случае такой сдвиг свидетельствует о нарушении стабильности эритроцитарных структур.

В ряде случаев блокаду SH-групп крови можно расценить как предупреждение об угрозе окисления гемоглобина в метгемоглобин, хотя угроза эта не всегда реализуется, как это прослежено на примере производных нитроанилина. Следовательно, тиоловые системы эритроцитов способны неопределенно долго ограждать гемоглобин от действия окислителей. Содержание восстановленного глутатиона (Г-SH) в условиях повторного воздействия метгемоглобинообразователей в эксперименте в большинстве случаев возрастает в 1,5—2 раза сравнительно с контролем. Это весьма существенно, если учесть, что именно Г-SH в наибольшей мере обеспечивает защиту эритроцитов от гемолизирующих и окисляющих агентов, а также активизирует фермент гемсинтетазу. Скорее всего, в случае воздействия нитроаминосоединений механизм повышения уровня Г-SH может быть связан с ростом активности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6ФДГ), который характерен для регенераторной анемии любого происхождения.

Как известно, рост активности Г-6ФДГ сопровождается усиленным превращением глюкозо-6-фосфата в фосфоглюконовую кислоту, в процессе которого генерируется избыток НАДФ-Н. Водород последнего расходуется в первую очередь на восстановление окисленной формы глутатиона (Г-S-S-Г) в Г-SH. Это полностью согласуется с данными о более интенсивной продукции глутатиона молодыми формами эритроцитов по сравнению со зрелыми. Еще одним механизмом образования избытка Г-SH может служить угнетение фермента глутатионпероксидазы, катализирующей сопряженный процесс окисления Г-SH и восстановление эндогенной перекиси водорода в эритроцитах.

Наряду с описанными выше патогномоничными для хронической интоксикации метгемоглобинообразователями из класса аминов и нитросоединений ряда бензола изменениями красной крови при их профессиональном

воздействии, а также изменениями биохимического состава крови, достаточно четко прослеживаются и неспецифические изменения со стороны белой крови в виде нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом влево, а также ускорения СОЭ.

Возможны изменения иммунологической реактивности, в основном по типу ее угнетения, в виде падения фагоцитарной способности нейтрофилов, что прослежено на примере моно- и динитротолуолов, но особенно четко при воздействии нитроанилинов. Наблюдаются также разнонаправленные изменения таких показателей, как фагоцитарное число и фагоцитарный индекс при длительном воздействии метгемоглобинообразователей, что согласуется с фазовостью проявления симптомов интоксикации. Известны результаты специальных исследований по оценке влияния ароматических нитро- и аминсоединений (испытано 42 вещества) на процесс гемокоагуляции. Они свидетельствуют о высокой чувствительности такого интегрального показателя гемокоагуляции, как время свертывания. Выявлено достаточно закономерное укорочение времени свертывания крови и гораздо реже удлинение его (ди- и тринитротолуол). Укорочение времени свертывания крови скорее всего служит неспецифическим сдвигом, поскольку он может быть обусловлен, с одной стороны, изменением константных условий, которые требуются для любых ферментативных реакций, в том числе и такого сложного ферментативного процесса, как гемокоагуляция, за счет присутствия в крови чужеродных соединений (как исходных веществ, так и их метаболитов). С другой стороны, причину ускорения времени свертывания крови можно усматривать в усилении синтеза ферментных белков (к которым относятся и факторы гемокоагуляции) печенью, по механизму индукции этого процесса химическими веществами. Если речь идет об удлинении времени свертывания под влиянием ди- и тринитротолуола, то его можно объяснить их общеизвестными гепатотоксическими свойствами с угнетением ферментобразовательной функции печени.

Несмотря на несомненную специфичность повреждающего действия на

кровь ароматических аминов и нитросоединений, им присущи и другие специфические виды биологической активности, особенности которых зависят от химической структуры конкретных веществ. Так, к веществам, для которых симптомы поражения печени являются ведущими, но в сочетании с выраженными специфическими изменениями крови, относятся ди- и тринитротолуол.

Для отдельных соединений из класса аминов и нитросоединений весьма характерным является повреждающее действие на почки. В первую очередь это касается фенацетина. Широко известны факты развития интерстициального фенацетинового нефрита с исходом в сморщенную почку.

Одним из проявлений политропности тринитротолуола служит его способность вызывать катаракту.

Динитроанилин и хлординитроанилин являются разобщителями окислительного фосфорилирования и ингибиторами переноса электронов по дыхательной цепи на участке цитохромоксидазы.

И наконец, 2,4-динитрохлорбензол и р-фенилендиамин широко известны как классические аллергены. Таким образом, можно заключить, что причисление нитро- и аминсоединений ряда бензола строго к ядам, избирательно поражающим кровь, является в известной мере условным, во всяком случае для некоторых из них.

### **Метгемоглобинообразователи неорганической природы**

Помимо метгемоглобинообразователей из класса ароматических нитро- и аминсоединений, специального внимания заслуживают метгемоглобинообразователи, являющиеся солями азотистой и азотной кислоты, т.е. нитриты и нитраты. Чаще всего это соли натрия. При этом истинными метгемоглобинообразователями являются нитриты, а нитраты принадлежат к ним постольку, поскольку они, попадая в организм, восстанавливаются в нитриты за счет микрофлоры кишечника, обладающей редуцирующими свойствами. Отсюда термин "нитратно-нитритная" метгемоглобинемия. Особенностью образования метгемоглобина под влиянием нитритов служит



то, что реакция окисления гемоглобина в метгемоглобин протекает не будучи ферментативной и не обладая высокой потенцией, которая свойственна ферментативной реакции по типу "анилиновой" метгемоглобинемии. Поэтому продолжительность ее в первом случае значительно короче. К метгемоглобинообразователям принадлежит также окись азота (единственная среди окислов азота, обладающая этим свойством) за счет превращения ее в организме в нитриты. В связи с нитритной метгемоглобинемией возникло такое понятие как "бессимптомная" метгемоглобинемия, когда уровень метгемоглобина в крови может достигать 15 %, при отсутствии видимых признаков интоксикации (цианоз и др.). Между тем, как выяснилось, "бессимптомность" в данном случае только кажущаяся, поскольку на ее фоне прослеживаются сдвиги функционального состояния ЦНС, в том числе ЭЭГ, сердечно-сосудистой системы с изменениями ЭКГ, что сопровождается падением кислородной емкости крови. Примечательно, что именно на примере нитратно-нитритной метгемоглобинемии убедительно доказана гораздо более высокая чувствительность молодых организмов к метгемоглобинообразователям по сравнению со взрослыми. Это особенно актуально в связи с наличием достаточно большого количества нитратов в питьевой воде некоторых регионов, которую потребляют люди всех возрастных категорий, включая грудных детей. Последние при прочих равных условиях гораздо более чувствительны к действию метгемоглобинообразователей. Так, у детей раннего грудного возраста в таких случаях развивается интенсивно синяя окраска ("голубые" дети по терминологии американских авторов) с нарушениями функций сердечно-сосудистой системы и дыхания, в то время как у детей дошкольного и школьного возраста, а тем более у взрослых эти симптомы отсутствуют, хотя в крови повышен уровень метгемоглобина. Столь высокая чувствительность к нитратам и нитритам у грудных детей обусловлена наличием у них легко окисляющегося фетального гемоглобина и недоразвитием метгемоглобинредуктазных ферментных систем.

К метгемоглобинообразователям принадлежит также хлорат калия (бертолетова соль), вызывающий метгемоглобинемию с цианозом, гемолиз и в тяжелых случаях закупорку почечных капилляров за счет метгемоглобинурии, что в итоге приводит к олигурии, анурии и почечной недостаточности, возможна гемолитическая желтуха.

#### Мероприятия медицинской защиты:

- использование индивидуальных технических средств защиты (средства защиты кожи, средства защиты органов дыхания) в зоне химического заражения,
- участие медицинской службы в проведении химической разведки в районе расположения войск, проведение экспертизы воды и продовольствия на зараженность ОВТВ,
- запрет на использование воды и продовольствия из непроверенных источников,
- обучение личного состава правилам поведения на зараженной местности

#### Специальные медицинские профилактические мероприятия:

- проведение санитарной обработки пораженных на передовых этапах медицинской эвакуации,

#### Специальные лечебные мероприятия:

- применение антидотов и средств патогенетической и симптоматической терапии состояний, угрожающих жизни, здоровью, дееспособности, в ходе оказания первой, доврачебной и первой врачебной помощи, подготовка и проведение эвакуации.
- Своевременное выявление пораженных

### **6. Гемолитики.**

#### **Поражение крови при первичном гемолизе**

В отличие от гемолитических состояний, развивающихся как вторичные явления (после предварительной деструкции гемоглобина метгемоглобинообразователями), существует так называемый первичный или внутрисосудистый гемолиз, характерный

для воздействия ряда соединений. К ним относятся мышьяковистый водород, нафталины, фенил гидразин, гидроперекись изопропилбензола и некоторые другие соединения, в частности уксусная эссенция.

Механизм первичного гемолиза под влиянием ядов крови бывает двояким: гемолиз может быть вызван либо повреждающим действием яда на оболочку эритроцитов, либо за счет вмешательства в течение ферментативных процессов, обеспечивающих целостность эритроцитов. Повреждающим действием непосредственно на оболочку эритроцитов обладают мышьяковистый водород, нафталины и некоторые другие соединения. Конкретный механизм их действия заключается в первичной блокаде сульфгидрильных групп белков в мембранах эритроцитов. В результате происходят конформационные изменения белковых структур мембраны, нарушаются их связи с липидами, вплоть до разрыва. В итоге повреждается оболочка эритроцитов. Как правило, наряду с блокадой SH-групп мембраны блокируются SH-группы молекулы гемоглобина и снижается уровень восстановленного глутатиона, который играет важную роль в поддержании стабильного состояния структуры мембраны эритроцитов. Это обусловлено тем, что система восстановленный глутатион — окисленный глутатион — своего рода буферная защита эритроцитов от действия окислителей. Содержание глутатиона может снижаться за счет окисления его гемолитиком, угнетения его синтеза, увеличения распада или дисбаланса ферментных систем, регулирующих его уровень в клетке. Во всех этих случаях возможно развитие гемолиза.

Второй вариант механизма гемолиза заключается в ингибировании химическими веществами ряда ферментных систем эритроцитов. К таким веществам относятся, прежде всего, фенилгидратан и его производные. Под их влиянием угнетается Г-6-ФДГ как первичное звено патологического процесса, что приводит к снижению уровня Г-8Н. Конкретный механизм такого явления заключается в том, что гемолитик, угнетая активность Г-6-ФДГ, тем самым угнетает образование НАДФ-Н, который в качестве кофактора

необходим для восстановления окисленной формы глутатиона (Г-8-3-Н) в восстановленную Г-8Н. Иными словами, гемолитик подавляет активность глутатионредуктазы, за счет чего падает содержание Г-8Н.

Глубинный механизм гемолиза в случае блокады фермента Г-6-ФДГ и как следствие падение уровня Г-8Н заключается в следующем. Помимо того, что Г-5Н поддерживает стабильность сульфгидрильных структур гемоглобина и белков оболочки эритроцитов, он еще обеспечивает нормальное протекание реакции гликолиза, поскольку многие ферменты гликолиза содержат сульфгидрильные группы и поэтому нуждаются в Г-8Н. Падение уровня Г-8Н в эритроците может привести к торможению в нем гликолиза, к падению содержания АТФ, что в свою очередь нарушает функционирование "натриевого насоса". Последнее приводит к потере внутриклеточного калия и проникновению в эритроцит натрия и воды. Такой сдвиг ионного равновесия вызывает набухание эритроцита, его разрушение и в конечном итоге гемолиз.

Нельзя упускать из вида еще один возможный механизм действия гемолитиков. Речь идет об образовании избыточного количества эндогенной перекиси водорода за счет угнетения активности таких ферментных систем, как глутатионпероксидаза и каталаза. Так, действие ряда гемолитиков обусловлено накоплением эндогенной перекиси водорода, а также экзогенного ее поступления, что сопряжено с угнетением активности ферментов системы глутатиона, а также каталазы. Это влечет за собой снижение гемолитической стойкости эритроцитов и как следствие гемолиз. Именно так действуют органические перекиси.

Расшифровка механизма развития гемолиза позволяет объяснить факт существования достаточно выраженной индивидуальной чувствительности к веществам-гемолитикам. Впервые это было обнаружено на примере некоторых лекарственных препаратов с антималярийной активностью, в первую очередь примахина. Как оказалось, он вызывает гемолиз у лиц с выраженной недостаточностью фермента Г-6-ФДГ и нестабильностью в связи с этим Г-8Н.

Именно этот феномен служит причиной развития гемолиза при таких

уровнях воздействия гемолитиков, которые являются недействующими в обычных условиях.

Поскольку мышьяковистый водород является классическим гемолитиком, вызывающим первичный внутрисосудистый гемолиз за счет блокады 8Н-групп мембраны эритроцитов, целесообразно списать на его модели клинику интоксикации гемолитиками с таким типом действия.

Выраженность клинических симптомов интоксикации мышьяковистым водородом зависит от тяжести интоксикации. При легких формах острой интоксикации симптоматика в основном не отличается специфичностью. Она характеризуется общей слабостью, головной болью, тошнотой, незначительным ознобом. Специфическим признаком служит иктеричность склер. При выраженных формах отравления, как правило, имеет место продромальный период, длящийся от 2 до 8 ч, несмотря на процесс гемолиза, который начинается непосредственно после поступления яда в организм. Это состояние сменяется периодом бурно прогрессирующего гемолиза, который сопровождается цианозом, усилением иктеричности склер, появлением иктеричности кожи, болями в эпигастрии, правом подреберье и пояснице на фоне нарастающей слабости, головной боли, тошноты, рвоты оливковыми массами из-за примеси желчи (в особо тяжелых случаях появлением крови), подъема температуры. Одновременно моча приобретает темно-красный цвет за счет гемоглобинурии. Иногда гемоглобинурия фиксируется как первый признак интоксикации. Кровь приобретает темно-красную окраску, а плазма становится розовой. Стул при этом жидкий, кровянистый. В ряде случаев гемолиз развивается настолько бурно, что количество эритроцитов падает до  $1 \text{ млн}/\text{мм}^3$  и даже ниже; также падает уровень гемоглобина, иногда до 5 г%. Продукты гемолиза стимулируют эритропоэз, что приводит к ретикулоцитозу до 200—500%. При этом появляются эритроциты с базофильной пунктацией, наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз до  $15\text{—}25 \text{ тыс}/\text{мм}^3$  со сдвигом влево, иногда лимфо- и эозинопения. Возможно появление миелоцитов, СОЭ ускорена (22—50 мм/ч).

**Бурный распад эритроцитов приводит не только к гемоглобинурии, но**

**протеинурии с развитием олигурии, анурии, азотемии и других признаков почечной недостаточности, что обусловлено закупоркой почечных канальцев / дуктами деструкции эритроцитов. Почечный синдром специально выделяется при интоксикации мышьяковистым водородом.**

В связи с гемолизом также грубо нарушается пигментный обмен с развитием билирубинемии первоначально за счет непрямой фракции, впоследствии при нарушении пигментной функции печени и за счет прямой фракции. Гипербилирубинемия приводит к появлению желтухи, которой предшествует желтовато-бронзовая окраска кожи на фоне повышения температуры тела до 38—39 °С. Вовлечение в патологический процесс печени, что обычно происходит на 3—5-е сутки, приводит к увеличению ее размера болезненности и появлению явных симптомов нарушения функции.

Летальный исход при острой интоксикации мышьяковистым водородом может наступить в ранние сроки от кислородного голодания, вызванного стремительным гемолизом ("аноксемическая смерть"). В более поздние сроки смерть наступает вследствие почечной недостаточности при явлен олигурии и даже анурии ("смерть в подостром периоде").

У человека при хроническом отравлении мышьяковистым водородом наряду с симптомами анемии развиваются симптомы, свидетельствующие о желудочно-кишечных расстройствах, а также признаки нарушения функционального состояния нервной системы в виде головокружений, болей в конечностях, шее, груди, животе, спине, онемения пальцев рук и ног. Возможны изменения ЭКГ. Описанные явления протекают на фоне сдвигов общего характера в виде повышенной утомляемости, исхудания.

Механизм гемолитического действия нафталина близок к таковому, свойственному мышьяковистому водороду. Поражение крови по типу гемолиза под влиянием нафталина характерно только при хроническом отравлении. При этом, помимо признаков гемолиза, появляются тельца Гейнца, развивается лейкоцитоз.

У работающих в контакте с нафталином изменения со стороны крови

носили аналогичный характер с тем различием, что содержание гемоглобина снижалось, появлялась тромбоцитопения, а лейкоцитоз сопровождался лимфоцитозом. Примечательно, что при хронической интоксикации нафталином развивались не только признаки гемолиза, но и достаточно характерным было помутнение хрусталика с появлением катаракты.

К гемолитикам-ингибиторам фермента Г-6-ФДГ относятся, прежде всего, фенилгидразин и его производные.

Клиника как острого, так и хронического отравления фенилгидразином согласно наблюдениям на людях представляет собой картину классического гемолитического состояния.

У людей острое отравление фенилгидразином характеризуется с самого начала анемией с высоким ретикулоцитозом и билирубинемией за счет непрямой фракции, т.е. типичными признаками гемолиза. При этом появляются желтушность кожных покровов, цианоз губ, моча приобретает цвет пива, печень и особенно селезенка увеличиваются в размерах, в области правого подреберья — болезненность. Все это протекает на фоне общих неспецифических симптомов интоксикации — слабости, головной боли, головокружения, тошноты.

Хроническое отравление фенилгидразином у людей протекает со снижением числа эритроцитов и уровня гемоглобина, ретикуло- и пойкилоцитозом, появлением телец Гейнца, спленомегалией.

#### Мероприятия медицинской защиты.

- Использование индивидуальных технических средств защиты в зоне химического заражения

#### Специальные лечебные мероприятия

- Своевременное выявление пораженных
- Применение антидотов и средств патогенетической и симптоматической терапии состояний, угрожающих жизни, здоровью и дееспособности в ходе оказания медицинской помощи

## 7. Ингибиторы ферментов цикла Кребса.

### Фторорганические соединения

Синтез фторорганических соединений стал в середине XX века необходимым элементом крупномасштабного производства пластмасс, хладагентов, пестицидов, красителей, смазочных материалов и т.д. С позиций общей токсикологии особый интерес представляют фторпроизводные карбоновых кислот, их эфиры (метилловый эфир фторуксусной кислоты и др.) и фторированные спирты (фторэтанол и др.).

Высокая токсичность некоторых фторорганических соединений стала поводом для их пристального изучения, в том числе и с военными целями.

Фторуксусная кислота синтезирована Свартом в 1900 году. Позже она была выделена из листьев Южноафриканского растения *Dichapetalum sumosum*. Несколько листьев этого растения достаточно для приготовления снадобья, способного умертвить животное.

Фторуксусная кислота - кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде. Средняя смертельная доза для человека определяется, как 2 - 5 мг/кг массы.

Вещество хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте и быстро распределяется в организме. Проницаемость через гематоэнцефалический барьер умеренная. Вещество медленно метаболизирует в организме. Метаболиты выделяются с мочой и через легкие. У грызунов интоксикация протекает очень бурно. Уже через несколько минут после введения смертельной дозы развиваются судороги и через минуту - полторы после их начала у отдельных особей регистрируют смерть. Если смертельный исход не наступал, нормализацию состояния отмечают уже через 20 минут после прекращения судорог.

У человека, в зависимости от принятой дозы, действие на организм проявляется спустя 0,5 - 6 часов. Появляются тошнота, боли в животе, развивается оглушенность, а затем и кома. На высоте интоксикации появляются приступы клонико-тонических судорог. Даже после прекращения



приступов пострадавший может оставаться в тяжелом бессознательном состоянии в течение 6 дней. Смерть наступает от остановки дыхания.

В основе механизма токсического действия фторацетата лежит его способность проникать в митохондрии, и вступать в метаболические превращения в цикле Кребса. Установлено, что продукт превращения фторацетата в цикле - фторцитрат, ковалентно связывается с ферментом (транслоказой) внутренней мембраны митохондрий, участвующим в переносе цитрата через митохондриальную мембрану, нарушая этот процесс. Ко-фактором транслоказы является глутатион, который также связывается с фторцитратом. К числу средств, облегчающих течение острого отравления, относятся этанол, сульфат магния, бензодиазепины, вещества, содержащие SH-группы.

#### Мероприятия медицинской защиты:

- использование индивидуальных технических средств защиты (средства защиты кожи, средства защиты органов дыхания) в зоне химического заражения,
- участие медицинской службы в проведении химической разведки в районе расположения войск, проведение экспертизы воды и продовольствия на зараженность ОВТВ,
- запрет на использование воды и продовольствия из непроверенных источников,

#### Специальные лечебные мероприятия:

- применение антидотов и средств патогенетической и симптоматической терапии состояний, угрожающих жизни, здоровью, дееспособности, в ходе оказания первой, доврачебной и первой врачебной помощи, подготовка и проведение эвакуации.
- Подготовка и проведение эвакуации

## 7. Ингибиторы цепи дыхательных ферментов.

**Синильная кислота** является основным представителем общетоксических веществ. Как химическое соединение известно в двух таутомерных формах, в которых углерод может быть четырех- и двухвалентным:



Первое соединение называется цианистой кислотой и представляет собой основную часть (99,5%). Второе вещество - это изоцианистая кислота, более токсичная, чем цианистая.

Синильная кислота - жидкость с высокой летучестью (при +20<sup>0</sup>С до 1100 мг/л). Скорость испарения так высока, что капли синильной кислоты при этом затвердевают. Стойкость синильной кислоты наименьшая из всех изучаемых БТХВ - летом до 10 минут, зимой - до 1 часа.

По своим химическим свойствам синильная кислота проявляет все свойства кислот, правда, кислота она слабая и может быть вытеснена из солей даже угольной кислотой. Легко гидролизуется водой. При взаимодействии со щелочами образуются соли - цианиды, с солями железа, кобальта, других металлов образуются стойкие комплексные соли, которые в обычных условиях неядовиты, ввиду слабого гидролиза и низкой летучести.

Легко присоединяется к альдегидам и кетонам с образованием оксинитрилов и циангидринов. Вступает в реакцию с активными соединениями серы с образованием малотоксичных роданидов. Реакции окисления синильной кислоты, взаимодействие ее с альдегидами, кетонами, серой лежат в основе детоксикации яда в организме.

Синильная кислота легко реагирует с галогенами с образованием галоидцианидов, из которых хлорциан сходен с синильной кислотой, а

токсические свойства объяснимы как действием циангруппы, так и наличием хлора, обладающего раздражающим и удушающим эффектами.

### Физико-химические свойства

Синильная кислота – бесцветная прозрачная жидкость со слабым запахом горького миндаля. Температура кипения  $+26^{\circ}\text{C}$  хорошо растворима в воде и органических растворителях. Дегазации синильная кислота не требует.

### Токсикологическая характеристика синильной кислоты

Основной путь поступления синильной кислоты - ингаляционный. Описаны случаи отравлений при поступлении паров и жидкости через неповрежденную кожу и раневую поверхность, но в боевой обстановке эти пути маловероятны.

Отравления цианидами возможно при попадании их в организм с зараженной водой и пищей. 40 г горького миндаля (100 г абрикосовых косточек) содержат 1 г амигдалина. В желудке под влиянием водной среды и ферментов из них выделяется 70 мг синильной кислоты, что является для человека смертельной дозой.

В организм поступает ингаляционно ( $CL_{50}$  - 5 мг\*мин/л) или перорально ( $DL_{50}$  – 1 мг/кг).

### Механизм действия и патогенез интоксикации.

Было отмечено, что при отравлении цианидами венозная кровь приобретает ярко-алую окраску и содержит много кислорода, как и артериальная. Исследованиями Гоппе-Зейлера, Гепнера и Вербурга было установлено, что это происходит вследствие присоединения циангруппы к тканевым окислительным ферментам, в частности, к цитохромоксидазе (цитохрому  $a_3$ ). Происходит инактивация цитохромоксидазы, поэтому она теряет способность переносить кислород из крови в ткани и развивается

тканевая гипоксия. Тканевое дыхание угнетается почти на 90-95%, хотя содержание кислорода в крови повышено.

Как известно, тканевое дыхание, то есть ферментативное окисление углеводов и других веществ, происходит путем отщепления водорода от окисляющихся субстратов с помощью ферментов дегидрогеназ, активными группами в которых являются НАД (никотинамидадениндинуклеотид) и НАДФ (никотинамидадениннуклеотидфосфат). Отщепившийся водород и электроны проходят через флавиновые ферменты (флавопротеиды), в которых активными группами являются ФАН (флавинмононуклеотид) и ФАД (флавинадениннуклеотид), после этого передаются на кофермент Q, (КоQ (убихинон)). Затем электроны передаются на цитохромную систему - цитохромы  $v_1$ ,  $c_1$ ,  $c$ ,  $a$  и  $a_3$ . Цитохром  $a_3$  называется также цитохромоксидазой. Цитохромоксидаза представляет собой сложный белковый фермент, по своему строению близкий к гемоглобину, состоит из белковой части и геминовой группы, в состав которой входит железо. В начальной восстановленной форме железо двухвалентно. Цитохромоксидаза способна воспринимать и активировать кислород из крови: она переносит один электрон железа на кислород, при этом железо становится трехвалентным, а кислород активируется и легко соединяется с водородом, переданным флавиновыми ферментами, с образованием воды и выделением энергии, которая кумулируется в АТФ.

Циангруппа обладает свойством легко соединяться с трехвалентным железом окисленной формы цитохромоксидазы (цитохрома  $a_3$ ) вместо электрона, перенесенного на кислород, что и приводит к угнетению тканевого дыхания, ткани теряют способность получать кислород из крови.

Характерными признаками тканевой (гистотоксической) гипоксии является артериализация венозной крови, когда венозная кровь насыщена оксигемоглобином наравне с артериальной, и заметна розовая или ярко-красная окраска кожи, слизистых оболочек и внутренних органов.

Синильная кислота в организме может обезвреживаться путем реакции с глюкозой и серусодержащими соединениями. Поэтому в малых дозах она не вызывает отравления, и при поражениях легкой степени симптомы отравления довольно быстро исчезают.

При отравлении цианистыми соединениями на первый план выступают клинические симптомы поражения нервной системы. Даже в малых дозах, когда не обнаруживаются никаких видимых симптомов, цианиды вызывают нарушение условных рефлексов. В токсических дозах цианиды вызывают возбуждение нервной системы, судороги, затем угнетение и смерть от паралича центров продолговатого мозга. По-видимому, это объясняется тем, что нервная система наиболее чувствительна к гипоксии. Кроме этого, отмечено повышенное накопление синильной кислоты в ткани мозга, богатой липидами.

### Клиника поражения цианидами

В зависимости от концентрации паров синильной кислоты, экспозиции и особенностей организма различают поражения легкой, средней и тяжелой степени, а также молниеносную форму.

Поражение легкой степени (при низких концентрациях и коротких экспозициях) характеризуется в основном субъективными ощущениями: запах горького миндаля, металлический привкус во рту, чувство горечи, саднение в носу и за грудиной, стеснение в груди, слабость. После надевания противогаза или выхода из зараженной атмосферы синильная кислота быстро обезвреживается в организме, и через несколько минут все эти симптомы исчезают.

Поражение средней степени характеризуется выраженными явлениями тканевой гипоксии. При этом наряду с вышеописанными симптомами появляются головная боль, шум в ушах, биение височных артерий, тошнота, иногда рвота, беспокойство, онемение слизистых полости рта. Появляются

одышка, боли в области сердца, затруднение речи, небольшое слюнотечение, брадикардия, мышечная слабость. Слизистые оболочки и лицо принимают розовую окраску. Часто наблюдаются возбуждение и страх смерти вследствие одышки.

С прекращением поступления яда в организм симптомы отравления относительно быстро (через 30-60 мин) ослабевают, но в течение 1-3 суток остаются ощущение общей слабости, разбитости, головные боли, легкое расстройство походки, боли в области сердца и др.

При поражении тяжелой степени происходит прежде всего быстрое развитие всех описанных симптомов, а в последующем - наступление судорог и часто смертельный исход.

Клинику тяжелого поражения принято делить на четыре стадии:

- Начальная стадия появляется сразу, без скрытого периода. Пораженный ощущает запах горького миндаля, металлический вкус во рту, стеснение в груди, шум в ушах, биение височных артерий, головокружение, слабость, тошноту, беспокойство, сердцебиение.

- Стадия одышки характеризуется резко выраженными симптомами гипоксии. Появляется мучительная одышка, но кожные покровы приобретают розовую окраску. Дыхание становится частым и глубоким. Часто наблюдаются боли в области сердца стенокардитического характера. Пульс замедленный, напряженный. Пораженные беспокойны, возбуждены, мучимы страхом смерти. Отмечаются резкая слабость, шаткая походка, иногда ригидность мышц и подергивание мышц лица. Зрачки могут быть расширены, сознание затемнено.

Затем состояние пораженного быстро ухудшается, он теряет сознание, падает и начинается судорожная стадия с сильными тонико-клоническими судорогами всего тела. Во время судорог кожные покровы и слизистые резко розовой окраски, зрачки расширены, глазные яблоки выпячиваются из глазницы (мидриаз и экзофтальм), начальный рефлекс отсутствует. Из рта выделяется небольшое количество слюны. Пульс замедленный (вагусный),

артериальное давление в пределах нормы или повышено. Дыхание редкое, аритмичное. Нередко отмечаются непроизвольные мочеиспускание и дефекация. Длительность судорожной стадии может варьировать от нескольких минут до нескольких часов.

Если в судорожной стадии не будет оказана медицинская помощь, то быстро может наступить паралитическая стадия. При этом судороги прекращаются, все мышцы расслабляются, наступает адинамия, рефлексы отсутствуют. Дыхание становится редким, поверхностным, прерывистым. Пульс учащается, артериальное давление резко снижается. Затем наступают паралич дыхательного центра и остановка дыхания. Сердце еще в течение 3-5 минут продолжает сокращаться, и пораженного можно еще спасти.

При дифференциальной диагностике степени поражения целесообразно ориентироваться на наличие основных симптомов:

- для тяжелой степени – наличие выраженного судорожного синдрома или комы;
- для средней степени – максимальным развитием клиники следует считать наличие одышки;
- при легкой степени симптоматика ограничивается субъективными ощущениями.

Молниеносная форма поражения является самой неблагоприятной в отношении прогноза и оказания медицинской помощи. При этом пораженный почти сразу теряет сознание, падает, судорожная стадия длится всего минуты, пораженный как бы застывает от остановки дыхания с расширенными, выпученными глазами, но сердечная деятельность еще продолжается несколько минут.

При тяжелых поражениях со стороны крови отмечаются небольшое увеличение содержания гемоглобина и эритроцитов, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, лимфопения и анэозинофилия, гипергликемия, повышенное содержание кислорода в венозной крови. Как правило, наблюдаются резкие

нарушения электрокардиограммы по типу коронарной и мышечной недостаточности (нарушение зубца Т и отрезка S-T).

У пораженных, перенесших тяжелое отравление синильной кислотой, в течение 1-2 недель отмечаются чувство тяжести в груди, затруднение речи, головные боли, дискоординация движений, тошнота, лабильность пульса, нарушения электрокардиограммы, повышенная утомляемость, слабость. Могут быть тяжелые осложнения: аспирационная пневмония, парезы, параличи различных мышечных групп и нарушения психики.

### Антидотное лечение отравлений цианидами.

#### Основные направления

Принципы комплексной специфической терапии отравлений цианидами можно сформулировать следующим образом:

- 1) Реактивация цитохромоксидазы с помощью метгемоглобинообразователей.
  - 2) Окисление синильной кислоты с помощью акцепторов водорода (метиленовая синь) и донаторов серы (тиосульфат натрия, унитиол).
  - 3) Нейтрализация синильной кислоты с помощью глюкозы и комплексонов
- 1) Метгемоглобинообразователи

В конце XIX века Р.Коберт (1894г.) из Юрьевского университета (г.Тарту) сообщил, что синильная кислота охотно вступает в связь с патологическим пигментом крови метгемоглобином, но на это не было обращено должного внимания. Только после опытов Георгиу и Младовсану (1934г.), а также после исследований В.М.Карасика (1937г.) были вновь открыты антидотные свойства метгемоглобина и, следовательно, метгемоглобинообразователей, к которым относятся нитриты: вещества с общей химической формулой  $R - O_2$ . Оказалось, что метгемоглобин, содержащий трехвалентное железо, обладает сродством к синильной кислоте,



намного превосходящим цитохромоксидазу. Метгемоглобин способен не только нейтрализовать свободно диссоциированные циангруппы, но и отнимать их у цитохромоксидазы, восстанавливая дыхание.

При этом образуется цианметгемоглобин, медленно диссоциирующий в крови:  $CNMtHb = CN^- + MtHb$ . Так как такая диссоциация протекает медленно, то она не опасна для организма.

Однако цианметгемоглобин соединение нестойкое, со временем распадается, циангруппа может снова попасть в ткани, снова связывать цитохромоксидазу и состояние пораженного ухудшается, следовательно, необходимо вводить и другие антидоты. Кроме того, следует учитывать, что метгемоглобин не может служить переносчиком кислорода, поэтому с лечебной целью допускается содержание не более 30 % его в крови, чтобы избежать развития гемической гипоксии. Еще один недостаток у нитросоединений - резкое сосудорасширяющее действие, в случае передозировки могут вызвать нитритный коллапс.

К метгемоглобинообразователям относятся: амилнитрит, нитрит натрия, антициан.

Табельным антидотом является антициан.

Механизм действия: способен к метгемоглобинообразованию и активации биохимических процессов тканевого дыхания в органах и системах. Способствует нормализации биоэлектрической активности, улучшает кровоснабжение головного мозга, оказывает благоприятное действие на сердечную деятельность, повышает устойчивость организма к гипоксии.

Форма выпуска: 20 % раствор в ампулах по 1 мл.

Правила применения: вводится внутримышечно или внутривенно при всех клинических формах отравления цианидами - при внутримышечном введении - 1 мл на 60 кг массы, при внутривенном введении - разводится в 10 мл 20-40 % раствора глюкозы или 0,9 % растворе хлористого натрия; вводить

со скоростью 3 мл/мин. При тяжелых поражениях допускается повторное применение: внутривенно - через 30 мин 0,75 мл; внутримышечно - через 1 час 1 мл.

В терапевтических дозах не оказывает отрицательного влияния на кроветворную систему, функции печени и почек.

Побочное действие: при подкожном введении возможен некроз тканей, при внутримышечном введении возможно развитие болезненности в месте инъекции, кратковременное повышение температуры тела. При передозировке препарата вводят хромосмон 0,1-0,15 мл на кг массы.

Противопоказаний для введения антициана при поражении синильной кислотой не выявлено.

Нетабельные антидоты: амилнитрит.

Выпускается в ампулах с оплеткой по 0,5 мл, применяется путем ингаляции - раздавить легким нажатием тонкий конец ампулы и поднести к носу отравленного, в зараженной атмосфере ампулу с раздавленным концом вложить под шлем - маску противогаза для вдыхания. Амилнитрит оказывает кратковременное действие, поэтому через 10-12 мин его дают повторно (до 3-5 раз, не допуская коллапса).

2) Метиленовая синь отнимает водород у свободно диссоциированных ионов молочной кислоты, приобретая белую окраску, и освобождает свободный кислород, который идет на окисление синильной кислоты. Образующаяся при окислении циановая кислота - соединение нестойкое, она распадается в организме на углекислый газ и аммиак.

Кроме того, в терапевтических дозах метиленовая синь обладает метгемоглобинообразующим действием.

В настоящее время используется нетабельный антидот - хромосмон, состоящий из 1 % раствора метиленовой сини в 25 % растворе глюкозы. Хромосмон при отравлении цианидами используется в дозе 50-100 мл

внутривенно. В малых дозах (0,1 мл/кг веса) метиленовая синь превращает  $MtHb$  в гемоглобин и может применяться при передозировке метгемоглобинообразователями.

3) Донаторы серы превращают синильную кислоту в малотоксичную роданистую кислоту:  $HCN + S \rightarrow HSCN$ . Эта реакция протекает быстро (в почках, печени, головном мозге) в присутствии фермента роданазы. Правда, при длительном поступлении роданиды оказывают токсическое действие на щитовидную железу, поэтому необходимы мероприятия по удалению роданидов из крови (форсированный диурез и др.).

В качестве антидотов цианидов применяются табельные препараты: тиосульфат натрия (ампулы 30 % раствора по 10 мл), вводится внутривенно по 50 мл и унитиол (ампулы 5 % по 5 мл, вводится из расчета 1 мл на 10 кг массы).

4) Для нейтрализации цианидов используются глюкоза и комплексоны.

Нейтрализация синильной кислоты комплексонами основана на способности циангруппы образовывать с тяжелыми металлами (железо, золото, кобальт и др.) комплексные соединения.

К классу комплексонов относится двухкобальтовая соль этилендиаминтетраацетат ( $CoNa_2$  ЭДТА), ее рекомендуется вводить в дозе 4-5 мг/кг массы (10-20 мл 15 % раствора), очень медленно, так как быстрое введение может вызвать гипертензию, удушье и др.

Рекомендуется введение витамина  $B_{12}$ , а именно его разновидности - гидроксикобаламина, как вспомогательного средства, в комбинации с другими антидотами.

Табельным антидотом цианидов является глюкоза. Реакция нейтрализации основана на взаимодействии синильной кислоты с альдегидной группой глюкозы с образованием малотоксичного циангидрина.

Вводится 20 мл 40 % глюкозы внутривенно или 5 %, 20 % растворы в перерасчете на эту дозу. Глюкоза реагирует только с ядом, циркулирующим в крови, связанная в тканях циангруппа для нее недостижима.

Таким образом, антидотная терапия должна начинаться с использования метгемоглобинообразователей (действуют быстро, переводят цианиды в кровь), а подкрепляться введением тиосульфата натрия, глюкозы, комплексонв (действуют надежно в крови, способствуют выведению цианидов из организма).

## **9. Разобщители тканевого дыхания.**

### **Динитроортокрезол.**

#### **Механизм действия. Клиника отравления**

Динитроортокрезол применяется в качестве гербицида в сельском хозяйстве (с 1892г.), калиевая соль используется в качестве красителя под названием “виктория оранжевый”, входит в состав гербицидов, используемых армией НАТО в качестве оперативно-тактического оружия (применялся войсками США во Вьетнаме).

Очень токсичен для человека при любых путях поступления. Описано много случаев смертельных отравлений людей в результате попадания динитроортокрезола в желудок, вдыхания пыли или капель его, а также вследствие попадания на кожу.

Динитроортокрезол разобщает окислительное фосфорилирование, вызывая тканевую гипоксию. Не вызывает раздражения кожи и слизистых оболочек (“немой контакт”). В результате медленного разрушения динитроортокрезола в организме человека (время полураспада в крови 153,6 часа) возможна кумуляция яда. Легко всасываясь при любых путях поступления, динитроортокрезол проникает во все органы, где длительно

сохраняется. Лишь через некоторое время часть его в конъюгированной форме выводится с мочой.

В результате разобщения окислительного фосфорилирования резко повышается основной обмен (описаны случаи повышения основного обмена до +400 %) и возрастает в 10-12 раз потребление кислорода.

Для представления о степени повышения обмена можно сказать, что при тиреотоксикозе повышение основного обмена свыше 60 % уже считается признаком тиреотоксикоза III степени.

В начале 30-х годов прошлого века были попытки применять динитроортокрезол в качестве средства для лечения ожирения.

Ранними симптомами острого и подострого отравления динитроортокрезолом являются ощущения усталости и внутреннего беспокойства, потливость, жажда и снижение веса. Эти симптомы часто игнорируют, расценивая их как следствие жары, длительной напряженной работы и т.д. В случаях с летальным исходом они появлялись за 2 суток до смерти. Интервал между этими начальными проявлениями и резким ухудшением состояния, превращающими отравленного в тяжелого больного, может составлять лишь 1 час.

Симптомы отравления появляются лишь тогда, когда содержание динитроортокрезола в крови достигает критического уровня: появляется одышка, гипертермия ( $40^{\circ}$  и более), возбуждение, усиление перспирации, полидипсия. В легкой форме отравления: астеновегетативные расстройства, гипотония, гипергидроз, желтое окрашивание волос и кожи рук, слизистых оболочек, появление желтого нитросоединения в моче. В тяжелых формах: резкая слабость, профузная потливость (надключичные ямки на глаза наполняются потом), нарастающее обезвоживание, ацидоз; часто тонические и клонические судороги, нарушение сердечного ритма.

Для перорального отравления характерны рвота, схваткообразные боли в животе, водянистый понос, желтуха. Отравленные умирают в коматозном состоянии при явлениях отека головного мозга и легких.

Особенно опасно действие яда в жару, когда теплоотдача затруднена. Лица с пониженным питанием более чувствительны к яду.

При хронической интоксикации наблюдаются астеновегетативные симптомы, анорексия, дерматозы, невриты, иктеричность кожи и слизистых, нарушение гемопоэза (лейкопения, агранулоцитоз, анемия с наличием телец Гейнца).

## Литература:

1. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защиты: Учебник / Под ред. проф. С.А.Куценко. - С-Пб.: Фолиант, 2004.
2. Указания по военной токсикологии. М.: Воениздат, 1976.
3. Профилактика, диагностика и лечение острых отравлений в войсках. Методические указания. М.: Воениздат, 1983.
4. Военная токсикология, радиология и медицинская защита / Под ред. Н.В.Саватеева. Л., 1979.
5. Каракчиев Н.И. Токсикология ОВ и защита от ядерного и химического оружия: Учебник. – Ташкент, 1988.
6. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. М.: Медицина, 1982.
7. Неотложная помощь при острых отравлениях. Справочник по токсикологии. / Под ред. С.Н.Голикова. М.: Медицина, 1975.
8. Токсикология. Том 10. Достижения советской токсикологии. М., 1978.
9. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1989.
10. Военная токсикология, радиология и защита от оружия массового поражения: Учебник / Под ред. И.С.Бадюгина. – М.: Воениздат, 1992.
11. Максимов М.Г. Защита от сильнодействующих ядовитых веществ. М.: Энергоатомиздат, 1993.
12. Голиков С.Н. Руководство по токсикологии отравляющих веществ. М.: Медицина, 1972.