

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный научно-клинический центр
специализированных видов медицинской помощи и медицинских
технологий Федерального медико-биологического агентства»
(ФГБУ ФНКЦ ФМБА России)**

АКАДЕМИЯ ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

КАФЕДРА ТОКСИКОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Л Е К Ц И Я

Поражение фосфорорганическими соединениями

г.Москва, 2023

ЦЕЛЕВОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕКЦИИ:

совершенствовать знания слушателей в области этиологии, клиники, диагностики и лечения острых отравлений фосфорорганическими веществами.

УЧЕБНОЕ ВРЕМЯ: 4 часа.

ПЛАН ЛЕКЦИИ:

№ п/п	Основные вопросы лекции	Время, мин
1	Введение	5
2	Общетоксические свойства ФОС	10
3	Патогенез токсического действия ФОС	30
4	Клиника острых отравлений ФОС	45
5	Дифференциальная диагностика острых отравлений ФОС	45
6	Комплексное лечение острых отравлений ФОС	40
7	Ответы на вопросы	5
	Итого:	180

ЛИТЕРАТУРА

1. Куценко С.А., Бутомо Н.В., Гребенюк А.В. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник / Под редакцией С.А.Куценко.- СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004.- 528с.
2. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: руководство для врачей. 2-е издание, доп. и перераб. – М.: Медицина, 2000. – 434 с.:
3. Указания по военной токсикологии. - М., 2000. – 300 с.
4. Бадюгин, И.С. Экстремальная токсикология: руководство для врачей / И.С. Бадюгин [и др.]; под ред. Е.А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 416 с.
5. Куценко, С.А. Основы токсикологии: научно-методическое издание /С.А. Куценко. – СПб.: «Издательство Фолиант», 2004. – 720 с.
6. Лужников, Е.А. Физиогемотерапия острых отравлений / Е.А. Лужников [и др.] – М.: Медпрактика – М, 2002. – 200 с.
7. Токсикология спиртов: учебное пособие. – СПб.: Лань, Военно-медицинская академия, 2001. – 120 с.
8. Лужников, Е.А. Неотложные состояния при острых отравлениях (диагностика, клиника, лечение) / Е.А. Лужников [и др.] – М.: Медпрактика – М, 2001. – 220 с.

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

Лекция читается в учебном классе (аудитории), оборудованном мультимедийной установкой. Участие лаборантов в процессе чтения лекции не

требуется. Перед лекцией в период самостоятельной подготовки слушатели должны изучить рекомендованную литературу.

Слушателям профильных групп лекция читается с акцентом на преимущественное использование полученных знаний в практической деятельности.

При чтении лекции используются элементы активного обучения.

Научность и современность материала лекции обеспечивается постоянным внесением корректив с учетом последних данных, исключением из лекции материалов, нашедших подробное отражение в учебниках, учебных пособиях и руководствах.

I. ВВЕДЕНИЕ

Фосфорорганические вещества (ФОВ) имеют широкое применение в сельском хозяйстве в качестве:

- *инсектицидов,*
- *акарицидов (средств для уничтожения клещей),*
- *фунгицидов (для борьбы с возбудителями болезней растений),*
- *гербицидов (для уничтоженной растительности),*
- *дефолиантов (средств, вызывающих опадение листьев и облегчающих созревание и машинную уборку некоторых культур, например хлопчатника),*
- *десикантов (препаратов, способствующих подсушиванию растений),*
- *ротентицидов (средств для борьбы с грызунами).*

ФОВ используют-в *обработки садов, виноградников, овоще-бахчевых и технических, зерновых и зерново-бобовых культур, в животноводстве — для борьбы с эктопаразитами животных.*

В быту, ФОВ применяются против домашних насекомых, для обработки садовых участков.

К ФОВ относятся **боевые отравляющие вещества из группы "нервных ядов"** ("V-газы), запрещенные к применению.

Отравления, аналогичные воздействию ФОВ, впервые описаны еще в XVII веке мореплавателем Куком и английским путешественником Левингтоном. По свидетельству последнего, в Калабаре (Нигерия) с древних времен было известно ядовитое действие бобов вьющегося растения физостигмина вененозум. В его семенах содержится чрезвычайно ядовитый алкалоид физостигмин (эзерин).

Отравление эзеринот получил подробное описание в первом руководстве по токсикологии на русском языке [Пеликан Е., 1878]. Однако механизм токсического действия эзерина был понят только во втором десятилетии XX века, с открытием фермента холинэстеразы. Было установлено, что физостигмин блокирует этот фермент и вызывает нарушение нервной проводимости в центральной и периферической нервной системе. Такие яды получили название антихолинэстеразных веществ, а само открытие было использовано для получения синтетических заменителей физостигмина. Обнаружены другие антихолинэстеразные яды групп ФОВ, механизм действия которых аналогичен действию физостигмина.

В 1932 г. в Берлинском университете доцент Lange и его ассистентка Kruger занялись изучением химических свойств ФОВ. Испытав на себе их токсическое действие, они впервые его описали. Многие ФОВ долго носили название "эфиров Ланге".

В период Великой Отечественной войны вновь вернулись к изучению ФОВ в Германии, в лаборатории Шредера, которая занялась поиском боевых отравляющих веществ. К концу 1942 г. были получены табун, зоман, в 1944 г. — зарин.

После войны в Америке ФОВ начали использовать в качестве пестицидов. В 1949 г. появилось первое сообщение американского автора G. Grob о случаях острых отравлений паратионом среди фермеров (в том числе 6 летальных). В 1954 г. Р. Л. Казакевич впервые описал отравление ФОВ среди сельскохозяйственных рабочих в нашей стране.

С 50-х годов отравления ФОВ быстро распространялись по всем странам мира. В Японии в 1955 г. сообщили о 1777 случаях отравлений, из которых 306 оказались смертельными, в 1957 г. — о 7047 случаях, в том числе о 1984 смертельных.

К 1968 г. за 20 лет в 60 странах мира зарегистрировано 34 000 отравлений фосфорорганическими веществами, из них в Азии — 15 032, в Америке — 14

452, в Европе — 3410, в Африке — 955, в Австралии — 116. 73% случаев отравлений связано с употреблением фосфорорганических веществ.

В России больные с острыми отравлениями ФОВ составляют 1—3% всех поступающих в специализированные токсикологические центры. Неправильное хранение этих препаратов, применение в повышенных концентрациях, ошибочное использование с целью самолечения кожных заболеваний (чесотка, педикулез), случайное употребление внутрь в состоянии алкогольного опьянения вместо спиртных напитков, различных лекарственных препаратов — основные причины острых отравлений. Кроме того, возможно использование ФОВ с целью самоубийства

II. ОБЩЕТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФОС

2.1. Химические свойства ФОВ

Все ФОВ являются эфирами фосфорной кислоты. Впервые еще в начале нашего века акад. А. А. Арбузов и его сын, химики из Казанского университета, изучили химические свойства этих препаратов.

ФОВ представляют собой либо твердые кристаллические вещества, либо прозрачные или желтовато-коричневые, часто маслянистые жидкости, имеющие неприятный специфический запах. Большинство ФОВ обладают высокой летучестью, тяжелее воды (плотность 1,1—1,7), хорошо растворимы в органических отелях (ксилол, толуол, ацетон, хлороформ и др.) и плохо растворимы в воде. Однако некоторые препараты (хлорофос, метилацетофос и др.) растворимы в воде. Благодаря хорошей жоро- и водорастворимости ФОВ легко проникают через неповрежденную кожу, различные биологические мембраны, гематоэнцефалический барьер.

Важным свойством ФОВ является их малая стойкость, связанная со способностью быстро, в течение нескольких суток, гидролизироваться в щелочной среде, при воздействии высокой температуры. Однако в кислых почвах или в слабокислой среде в растениях и животных тканях некоторые ФОВ сохраняются до нескольких месяцев.

Своеобразные изменения претерпевают ФОВ под влиянием физических и химических факторов внешней среды (изомеризация, трансалкилирование), в процессе которых образуются более активные и токсичные соединения. Эти реакции возможны при хранении водных растворов ФОВ. Например, при температуре 35°C в течение 1 сут токсичность метилмеркаптофоса увеличивается в 30 раз.

Госпитальная летальность при данной патологии составляет в настоящее время 20—24%.

2.2. Токсикокинетика ФОВ

ФОВ могут поступать в организм через рот, кожу, дыхательные пути.

При поступлении через рот всасывание начинается уже в полости рта и продолжается в желудке и тонком кишечнике. Препараты быстро проникают в кровотоки, через гематопаренхиматозный и гематоэнцефалический барьеры во все органы и ткани, где распределяются равномерно. Более высокие концентрации препаратов могут определяться в почках, печени, легких, кишечнике.

Иные закономерности наблюдаются при распределении **ионизированных ФОВ**, в молекуле которых имеются положительно заряженные атомы серы и азота. Эти соединения плохо проникают через поляризованные биологические мембраны, в частности почти не проходят через гематоэнцефалический барьер (например, октаметил).

ФОВ в организме полностью или в значительной части подвергаются метаболическим превращениям. Окислительные процессы различного типа (окислительная десульфурация, М-деалкилирование, О-деалкилирование, окисление тиофосфатов, окисление боковых групп) осуществляются в микросомальной фракции клеток (печени и других тканях) оксидазами смешанной функции. Наиболее важное значение для тионовых и дитиофосфорных эфиров имеет *окислительная десульфурация, т. е. отщепление серы от атома фосфора и кислорода. Вследствие большей электрофильности кислорода по сравнению с серой эта реакция приводит к образованию более активных и, как правило, более токсичных соединений.* Так, активность тиофоса, метафоса, тионового изомера меркаптофоса и карбофоса повышается в 10 000 раз.

Определенную роль в метаболизме ФОВ играют *процессы восстановления*, которые протекают при участии редуктаз, в присутствии кофермента НАДФ. Редуктазная активность особенно высока в печени и почках.

В результате могут образовываться более токсичные соединения, например *ДДВФ при дегидрохлорировании хлорофоса, токсичность которого в несколько раз выше, чем хлорофоса.* Этой реакции благоприятствует слабощелочная среда.

Таким образом, различные превращения ФОВ в организме протекают по типу летального синтеза, который осуществляется преимущественно в печени. *В связи с этим наибольшую опасность представляет пероральный путь поступления ФОВ, когда препараты быстро проникают в печень.*

Ферментативный гидролиз является главным способом обезвреживания ФОВ, при котором осуществляется переход липоидорастворимых веществ в водорастворимые, удаляемые почками.

В гидролизе ФОВ в основном участвуют фосфатазы, карбоксилэстеразы, карбоксиламидазы, объединяемые общим термином "гидролазы". Ферменты содержатся в различных тканях, преимущественно в печени.

После ферментного гидролиза также **образуются конъюгаты ФОВ с глюкуроновой и серной кислотами, глутамином.**

ФОВ выделяются

- 1). **в неизменном: виде** через дыхательные пути (20-25%), с мочой (30%),
- 2). **остальная часть (50%)** подвергается метаболизму в печени и выводится с мочой в виде метаболитов.

2.3. Токсичность ФОВ

По токсичности ФОВ разделяют на 4 группы.

1. Сильнодействующие ядовитые вещества (DL50 меньше 50 мг/кг) — *тиофос, меркаптофос, метилэтилтиофос,* В нашей стране почти все препараты этой группы сняты с производства и запрещены для использования. В сельском хозяйстве применяют лишь метафос (в виде 20% эмульгирующего

концентрата, 30 % смачивающего порошка и 2,5% дуста) и октаметил (60% концентрат эмульсии).

2. Высокотоксичные вещества (DL50 50—200 мг/кг) — метилмеркаптофос, фосфамид, ДДВФ, базудин, антио, цидеал, фталофос, бензофосфат.

3. Вещества средней токсичности (DL50 200—1000 мг/кг) — хлорофос, метилнитрофос, карбофос, трихлорметафос-3, сайфос.

4. Вещества малой токсичности (DL50 более 1000 мг/кг) — гардону (винилфосфат), бромфос, абат, цианокс, валексон, демуфос.

В клинической практике наиболее часто встречаются острые отравления карбофосом, хлорофосом, трихлорметафосом-3, метафосом и крайне редко — метилэтилтиофосом.

Смертельная доза для человека при приеме внутрь для метафоса (эмульсия, суспензия, дуст, растворы и др.) 0,2—2 г, для карбофоса, хлорофоса, трихлорметафоса, ТХМ-3 — 5—10 г.

При ингаляционном поступлении наиболее токсичны октаметил, меркаптофос, метилмеркаптофос, метафос, ДДВФ, смертельные концентрации которых меньше 20 мг/м³. Менее токсичны трихлорметафос-3, фосфамид, метилацетофос, хлорофос, карбофос.

III. ПАТОГЕНЕЗ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФОС

1. Ведущим звеном в механизме действия ФОВ на биологические структуры и, в частности, на организм человека является нарушение каталитической функции ферментов холинэстераз, антихолинэстеразное действие. Вследствие этого возникает расстройство обмена ацетилхолина, выражающееся в характерных изменениях центральной и вегетативной нервной системы, а также нарушении деятельности внутренних органов и скелетной мускулатуры. Ацетилхолин является медиатором в ЦНС при передаче импульсов с двигательных нервов на мышцы, во всех ганглиях (как парасимпатических, так и симпатических), при переходе возбуждения с постганглионарных парасимпатических волокон на эффекторные клетки, а также с постганглионарных симпатических волокон, иннервирующих потовые железы. Ацетилхолин накапливается в окончаниях нервных волокон и под влиянием нервных импульсов вызывает деполяризацию мембран, изменение их проницаемости, перераспределение ионов калия и натрия, которые участвуют в передаче нервного возбуждения. Эти процессы реализуются в доли миллисекунд, их прерывистость обусловлена быстрым гидролизом ацетилхолина с помощью холинэстеразы. Различают 3 фермента — ацетилхолинэстеразу, бутирилхолинэстеразу, бензоилхолинэстеразу. Ведущая роль в гидролизе ацетилхолина принадлежит ацетилхолинэстеразе. X-ферменты могут располагаться на пресинаптической и постсинаптической мембране, внеклеточная холинэстераза играет основную функциональную роль. Внутри клетки также обнаружена холинэстераза. При взаимодействии холинэстеразы с ФОБ образуется фосфорилированный фермент, неспособный реагировать с молекулами ацетилхолина и утративший основную каталитическую функцию. Взаимодействие между ФОВ и холинэстеразой является сложной многоступенчатой реакцией.

Сначала образуется обратимый комплекс ингибитора с ферментом

(холинэстераза + ФОВ = холинэстераза • ФОВ), который существует считанные доли секунды, затем происходит фосфорилирование с образованием прочного фосфорилированного фермента и продукта реакции — остатка ФОВ (R) -> холинэстераза • ФОВ + R. Эта реакция протекает в течение 1,5—2 ч. Через 4—5 ч фосфорилированный фермент подвергается "старению", которое почти исключает возможность его дефосфорилирования: холинэстераза + ФОВ + R (необратимое соединение). Эта реакция приводит к необратимому угнетению каталитической функции холинэстеразы, накоплению эндогенного ацетилхолина и непрерывному возбуждению холинореактивных систем организма. ФОВ оказывает также прямое блокирующее воздействие на холинореактивные системы — холинорецепторы.

2. Токсическое воздействие ФОВ на нервную систему расценивается как

а). мускариноподобное, связанное с возбуждением М-холинорецепторов (обильное потоотделение, саливация, бронхорея, спазм гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, мышц, радужной оболочки глаза с развитием миоза);

б). никотиноподобное, связанное с возбуждением Н-холинорецепторов (гиперкинезы, хорейческого и миоклонического типа);

в). курареподобное действие (периферические параличи).

3. Кроме того, выделяется центральное действие ФОВ:

а). клонические и тонические судороги,

б). психические нарушения,

в). расстройства сознания вплоть до коматозного состояния.

4. К нехолинергическим механизмам действия ФОВ относится:

а). их способность фосфорилировать некоторые белки,

в). воздействовать на протеолитические ферменты,

г). изменять картину периферической крови,

д). воздействовать на печень и др.

Нехолинергические механизмы играют обычно большую роль при повторном поступлении в организм небольших доз препарата, неспособных вызвать выраженные холинергические реакции.

3.1. Патоморфологические данные

Патоморфологические изменения состоят в:

- *полнокровии и резком расстройстве кровообращения во внутренних органах,*
- *развитии отека мозга,*
- *дистрофических изменениях миокарда, печени, почек.*

При гистологическом исследовании мозга выявляются гидропические изменения нервных клеток в коре лобных и теменных долей, явления диффузного кариоцитолита в клетках коры и подкорковых образований, гомогенизация цитоплазмы. Резко изменены сосуды коры и ствола мозга, отмечаются гиперемия, стазы, чередование расширенных и спастически сокращенных участков.

IV. КЛИНИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ФОВ

4.1. Психоневрологические нарушения

Клиническая картина острых отравлений однотипна для различных ФОВ. Отличия состоят преимущественно в выраженности симптомов возбуждения центральных и периферических М и Н-холинореактивных систем, в скорости развития токсического процесса и зависят от особенностей всасывания, распределения и выделения ФОВ.

Клинические симптомы острых отравлений ФОВ отражают:

- 1). *токсикогенную стадию, когда холинэстераза соединяется с ингибитором,*
- 2). *соматогенную стадию, когда организм приспосабливается к низкому уровню холинэстераз.*

1). Токсикогенная стадия

Во всех случаях острого перорального отравления ФОВ имеются нарушения ЦНС, которые проявляются изменениями психической и биоэлектрической активности головного мозга.

Нарушения психической активности характеризуются развитием:

- а). раннего астенического синдрома,*
- б). интоксикационного психоза*
- в). или коматозного состояния.*

А. Больные с астеническим синдромом жалуются на общую слабость, головную боль, головокружение, невозможность сосредоточиться, ощущение страха, беспокойство. **При электроэнцефалографическом исследовании** у этих больных отмечаются умеренные изменения фоновой активности в виде дезорганизации основной активности мозга.

Б. При интоксикационном психозе отмечаются выраженное психомоторное возбуждение, двигательное беспокойство, чувство панического страха, дезориентация во времени и окружающей обстановке. Исследовать биоэлектрическую активность мозга у таких больных не удастся.

В. Коматозное состояние проявляется резким угнетением или отсутствием реакции зрачков на свет, корнеальных рефлексов, болевой чувствительности, снижением мышечного тонуса и сухожильных рефлексов, отсутствием брюшных рефлексов.

Часто наблюдается поверхностная кома с гипертонусом мышц повышением сухожильных рефлексов. Возможны генерализованные эпилептиформные судороги.

На ЭЭГ у больных в коматозном состоянии имеется высокочастотная бета-активность (20—40 кол/с, амплитуда 5—30 мкВ) переходящая в веретенообразные колебания 19—20 кол/с, амплитуда 20—40 мкВ и отдельные элементы активности 10—13 кол/с, амплитуда 20—60 мкВ.

Миоз является одним из наиболее характерных признаков интоксикации ФОВ и отмечается почти у всех больных с выраженной клинической картиной отравления. Сокращение мышцы радужной оболочки сопровождается нарушениями зрения в виде "сетки перед глазами", двоения в глазах. Миоз может служить критерием тяжести состояния больных. При тяжелых отравлениях "точечные" зрачки сохраняются долго, реакция на свет отсутствует, отмечается вертикальный и горизонтальный нистагм. Выраженный миоз иногда сохраняется несколько часов после смерти.

Клиническая картина поражения *периферической нервной системы* определяется мышечной слабостью, снижением мышечного тонуса, болезненностью при пальпации мышц конечностей. Одним из объективных симптомов поражения периферической нервной системы являются фибриллярные мышечные подергивания (гиперкинезы миоклонического типа), особенно языка, голени. Фибриллярные подергивания мышц языка

наблюдаются во всех случаях перорального отравления ФОВ и, возможно, связаны с местным действием инсектицида. В некоторых случаях миофибрилляции распространяются на мимическую мускулатуру, большие грудные мышцы, верхние и нижние конечности. Распространенность и частота миофибрилляции соответствуют тяжести отравления. При тяжелых интоксикациях наблюдаются гиперкинезы хореического типа — устойчивые волнообразные движения мышц.

При электромиографическом исследовании икроножных мышц у больных отмечается снижение биоэлектрической активности при произвольном мышечном сокращении до 80—100 кол/с, амплитуда 30—120 мкВ. Миофибрилляции регистрируются в виде спонтанной биоэлектрической активности мышц амплитудой 25—40 мкВ. При тяжелых отравлениях вследствие нервно-мышечного блока наступает паралич двигательной мускулатуры с отсутствием биоэлектрической активности мышц, миофибрилляции и спонтанной мышечной активности.

2). Соматогенная стадия

На соматогенной стадии отравления наблюдаются *астения, снижение психической активности*. У страдающих алкоголизмом возможно развитие острого *галлюциноза*. Впоследствии длительно сохраняются эмоциональная лабильность, резкое снижение профессиональных навыков, особенно в точных действиях (машинистки). Нормализация ЭЭГ медленная — до года сохраняются изменения основной активности мозга.

4.2. Нарушения дыхания

А. Нарушения дыхания у больных с острыми отравлениями ФОВ в 80—85% случаев обусловлены **обтурационно-аспирационными расстройствами**

вследствие повышенной секреции бронхиальных желез (бронхорея). Иногда выделяется 1,5 л секрета и более, в котором содержится 8—10% белка, способствующего вспениванию. Пленки закупоривают дыхательные пути. Пена выделяется изо рта, носа, отмечается цианоз, что напоминает острый отек легких и может стать причиной неправильной диагностики и лечения. Гемодинамический отек легких в остром периоде отравления ФОВ, как правило, не развивается, поскольку нет острой левожелудочковой недостаточности.

Б. Центральная форма нарушения дыхания обусловлена преимущественно нарушением функции дыхательных мышц, которое протекает в две фазы: начальная фаза сопровождается гипертонусом дыхательных мышц, ригидностью грудной клетки из-за судорожного спазма поперечнополосатой мускулатуры; вторая фаза проявляется паралитическим состоянием мышц — грудная клетка не участвует в акте дыхания или дыхание парадоксальное.

4.3. Нарушения функции сердечно-сосудистой системы

Нарушения сердечно-сосудистой системы проявляются ранним гипертоническим синдромом, изменениями ритма и проводимости сердца, экзотоксическим шоком. При раннем гипертоническом синдроме систолическое давление поднимается до 200—250 мм рт. ст., а диастолическое — до 160 мм рт. ст. вследствие выраженной гиперadreналиемии.

На ЭКГ наряду с признаками диффузного поражения миокарда отмечается резкая брадикардия (до 40—20 в 1 мин), увеличение электрической систолы, замедление внутрижелудочковой проводимости, атриовентрикулярная блокада, фибрилляция желудочков. При развитии экзотоксического шока обращают на себя внимание резкая бледность кожных покровов, цианоз слизистых оболочек, падение артериального давления, выраженная одышка и расстройство сознания.

При исследовании центральной гемодинамики обнаруживается резкое снижение ударного объема крови, минутного объема крови и массы циркулирующей крови. Падают центральное венозное давление и общее периферическое сосудистое сопротивление. Эти явления связаны с развитием неврогенной вазоплегии и относительной гиповолемии в результате перераспределения крови в венозную систему низкого давления. Коагулограмма указывает на повышение толерантности плазмы к гепарину, снижение времени рекальцификации, снижение фибринолитической активности (гиперкоагуляция). Однако в декомпенсированной фазе шока с резким падением артериального давления развиваются гипокоагуляция и фибринолиз. У больных с явлениями шока при отравлении ФОВ летальность составляет приблизительно 60%.

4.4. Нарушения функций желудочно-кишечного тракта, печени и почек

А. Вследствие выраженного спазма гладкой мускулатуры желудка и кишечника у больных отмечаются тошнота, рвота, схваткообразные боли в животе, диарея. Кишечная колика может развиваться даже при легких отравлениях, когда прочие симптомы интоксикации выражены слабо. В этих случаях возможны диагностические ошибки, в первую очередь гипердиагностика острого хирургического заболевания (аппендицит, холецистит).

Б. При явлениях шока отмечаются неспецифические изменения печени. При отравлении ФОВ значительно нарушена выделительная функция печени, что выявляется при радионуклидной гепатографии, и снижен сосудистый тонус по данным импедансной реоплетизмографии. Это указывает на холестаза и выраженную сосудистую дистонию. У больных алкоголизмом возможно развитие токсической гепатопатии с повышением специфических ферментов билирубина.

В. Поражение почек проявляется "шоковой" почкой у больных с тяжелым отравлением, осложненным длительным коллапсом.

Картина отравления однотипна при поступлении токсичного вещества в организм различными путями, но сроки возникновения, выраженность, продолжительность и постоянство симптомов варьируют.

При ингаляционном отравлении и попадании ФОВ в глаза отмечается длительный миоз, **при перкутанном отравлении** — мышечные фибрилляции в месте контакта с ядом. Особенности **перорального отравления** остаются рано возникающая тошнота, рвота, острая боль в животе, диарея и другие диспепсические расстройства.

4.5. Особенности перорального отравления ФОВ

В пероральном отравлении ФОВ следует различать 3 стадии.

Первая стадия — возбуждение. Вскоре после воздействия токсичного вещества (как правило, через 15—20 мин) больные отмечают головокружение, головную боль, снижение остроты зрения, тошноту. Возможно психомоторное возбуждение: больные испытывают чувство страха, нередко агрессивны, отказываются от лечения. Объективно отмечают умеренный миоз, потливость, саливацию, иногда присоединяется нерезкая бронхорея. Появляются рвота и спастические боли в животе. Артериальное давление повышено, умеренная тахикардия.

Вторая стадия — стадия гиперкинезов и судорог с полностью развившейся картиной отравления. Психомоторное возбуждение сохраняется или постепенно сменяется заторможенностью, сопорозным, а в отдельных случаях коматозным состоянием. Миоз, реакция зрачков на свет отсутствуют, максимально выражен гипергидроз (резчайшая потливость, саливация, бронхорея). Гиперкинезы хореического и миоклонического типов

(миофибрилляции) проявляются в области век, мимической мускулатуры, мышц груди и голени; в ряде случаев отмечаются фибрилляции почти всех мышц тела. Периодически возникают общий гипертонус мышц, тонические судороги. Наблюдается ригидность грудной клетки с уменьшением ее экскурсии. Меняется частота сердечных сокращений — появляется относительная брадикардия или выраженная тахикардия. Артериальное давление достигает максимального уровня (250/160 мм рт. ст.), затем наступает падение сердечно-сосудистой деятельности. Отмечаются болезненные тенезмы, непроизвольный жидкий стул, учащенное мочеиспускание.

Третья стадия — стадия параличей, больные находятся в глубоком коматозном состоянии с резким ослаблением всех рефлексов или полной арефлексией. Резко выражены гипергидроз. Мышечный гипертонус, миофибрилляции и тонические судороги исчезают, сменяясь паралитическим состоянием мускулатуры. Преобладают центральные формы угнетения дыхания и развивается экзотоксический шок. Максимально урежается число сердечных сокращений (до 40—20 в 1 мин) или появляется выраженная тахикардия (более 120 уд/мин), возникает гипотензия вплоть до глубокого коллапса.

Следует отметить, что у 7—8% больных, поступивших в стационар на II—III стадии отравления, со 2-го по 8-й день иногда наблюдается рецидив интоксикации: снова появляются мускарино-, никотиноподобные симптомы отравления фосфорорганическими инсектицидами, часто еще более тяжелые, чем при поступлении в стационар. Это связано с вторичным падением активности холинэстеразы крови вследствие продолжающегося всасывания ФОВ из желудочно-кишечного тракта.

4.6. Осложнения острых отравлений ФОВ

К обычным осложнениям тяжелых отравлений ФОВ относятся:

- пневмонии,

- поздние интоксикационные психозы

полиневриты, возникающие через несколько дней после отравления.

Особенно опасна пневмония, возникающая из-за тяжелых нарушений дыхания (бронхорея, аспирация вследствие паралича или изменения функции надгортанника, слабость мышц грудной клетки, ведущая к гиповентиляции), нарушения микроциркуляции в легких.

Пневмония является основной причиной смерти больных в позднем периоде отравления.

Поздние интоксикационные психозы обычно носят характер алкогольного делирия (у злоупотребляющих алкоголем) с полным расстройством сознания, галлюцинациями, гипертермией и неврологическими признаками отека мозга.

V. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ФОВ

Для уточнения диагноза острого отравления ФОВ большое значение имеют следующие лабораторные методы исследования.

1. Определение активности холинэстеразы цельной крови, плазмы, эритроцитов обычно потенциометрическими, фотоэлектроколориметрическими методами. По методу Хестрина нормальная активность холинэстеразы цельной крови составляет *1,92—2,6 мкмоль*. В практической работе удобнее пользоваться процентным отношением показателя холинэстеразы к норме. При тяжелых отравлениях ФОВ активность холинэстеразы цельной крови *снижается до 5—10% нормы*.

При легких отравлениях это снижение менее заметно. Первые симптомы интоксикации появляются при *снижении холинэстеразы более чем на 30%*. Кроме того, следует учитывать большие индивидуальные колебания ($\pm 30\%$) нормальной активности холинэстеразы цельной крови у здоровых людей, что значительно затрудняет диагностическую интерпретацию полученных данных.

2. Определение токсичного вещества в крови, плазме, биологических средах методом газожидкостной хроматографии, который обладает высокой чувствительностью, селективностью и быстро дает результаты. Метод основан на экстракции ФОВ из биологических сред органическим растворителем (Н-гексан), отгонке растворителя на ротационном испарителе. Следующим их определением на газовом хроматографе.

В связи с избирательной токсичностью ФОВ для нервной системы общие критерии тяжести состояния не всегда приемлимы. Большое значение имеет клиническая интерпретация лабораторных данных: "концентрация яда в крови — токсический эффект", что позволяет объективно оценить количественную сторону взаимоотношений между ядом и организмом, установить тяжесть и прогноз отравления, определить показания к искусственной детоксикации.

Дифференциальная диагностика острых отравлений ФОВ проводится со следующими патологическими состояниями.

1. Отек легких. При гемодинамическом отеке легких происходят трансудация жидкой части крови в полость альвеол, повышение давления в малом круге кровообращения. В раннем периоде отравлений ФОВ отек легких, как правило, не развивается. Бронхорея обусловлена секрецией бронхиальных желез, при этом давление в малом круге понижено. Бронхорея купируется атропином, категорически противопоказано введение морфина, сердечных гликозидов, эуфиллина.

2. Острые хирургические заболевания брюшной полости необходимо исключить при симптомах кишечной колики в случаях легких отравлений. Требуется тщательное выявление других симптомов мускарино- и никотиноподобного действия **ФОВ**, выяснение анамнеза.

3. Острое нарушение мозгового кровообращения необходимо исключить при развитии коматозного состояния. У больных с отравлением ФОВ, как правило, имеются миоз, гипергидроз, отсутствует очаговая неврологическая симптоматика заболеваний мозга нетоксической этиологии.

Хронические отравления возникают при постепенном поступлении в организм небольших количеств ФОВ. Эти отравления бывают у рабочих на производстве ФОВ, у длительно контактирующих с данными препаратами в сельском хозяйстве, особенно если ПДК ФОВ в воздухе превышаются в 2—3 раза.

У больных с хроническими отравлениями наблюдаются изменения сердечно-сосудистой системы — нарушения ритма в виде брадикардии, синусовой аритмии, снижение вольтажа зубца *P*, по данным ЭКГ, высокий зубец *T* в грудных отведениях. Часто развиваются артериальная гипотония, явления астении, вегетодистонии, реже встречаются полиневриты, радикулоневриты, диэнцефальный синдром.

У большей части больных нарушена функция печени и желчевыводящих путей, секреторная функция желудка с признаками хронического гастрита. Некоторые ФОВ могут вызывать аллергический дерматит, астматический бронхит.

VI. КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ФОВ.

6.1. Методы детоксикации

Больные с острыми отравлениями ФОВ нуждаются в специфической антидотной терапии, выведении яда из организма и интенсивных реанимационных мероприятиях.

При попадании ФОВ на кожу пораженные участки обрабатывают щелочными растворами, при ингаляции пострадавшего нужно вывести из помещения с зараженным воздухом. Для удаления ФОВ из желудочно-кишечного тракта *желудок промывают через зонд*, дают *активированный уголь внутрь*, назначают *высокие сифонные клизмы*. Желудок промывают 10—15 л холодной воды (12—15°C) до чистых промывных с последующим введением через зонд вазелинового масла (300—500 мл) или солевого слабительного (30—50 г сульфата натрия на 100—150 мл воды).

На II—III стадии отравления показаны *повторные промывания желудка с интервалами 4—6 ч* до исчезновения запаха инсектицида от промывных вод. В дальнейшем промывания желудка и сифонные клизмы делают ежедневно до ликвидации тяжелых симптомов мускарино- и никотиподобного действия ФОВ.

Для удаления ФОВ из кровеносного русла и выведения с мочой растворимых продуктов гидролиза ФОВ следует применять *форсированный диурез*.

Для экстренного очищения крови от ФОВ и продуктов их распада в последние годы успешно используют *гемосорбцию, гемодиализ, перитонеальный диализ, гемодиафильтрацию*. Большинство ФОВ хорошо растворяется в жирах и быстро покидают сосудистое русло, депонируясь в тканях или гидролизуясь, поэтому указанные методы целесообразно использовать как можно раньше, т. е. в первые часы с момента отравления. Это

касается прежде всего отравления карбофосом, который в течение первых суток почти полностью гидролизуется, проявляя максимальный общетоксический и антихолинэстеразный эффект.

Длительность пребывания в крови метафоса в среднем до 48 ч, ТХМ-3 — до 5—6 сут.

Показаниями к экстракорпоральному очищению крови (гемосорбция, гемодиализ) являются

- *тяжелая клиническая картина отравления ФОВ (II—III стадии),*
- *падение холинэстеразы ниже нормы*
- *концентрации ФОВ в крови выше пороговых.*

Среди методов искусственной детоксикации наиболее эффективна гемосорбция активированным углем (СКТ-ба и др.).

Следующими по эффективности методами являются гемодиализ и гемофильтрация, затем перитонеальный диализ. Клиренс карбофоса при гемосорбции равняется 80,4 мл/мин, при гемодиализе составляет 30,2 мл/мин, а при проведении перитонеального диализа — 26,8 мл/мин.

При гемосорбции время перфузии крови через колонку составляет 30—60 мин. Для полного очищения крови от ФОВ при скорости перфузии через колонку 150—200 мл/мин обычно достаточно 1—2 сеансов гемосорбции при общем объеме перфузии 1,5—2 объема циркулирующей крови. При использовании для гемосорбции сорбентов серии СКН (СКС) длительность операции и объем перфузии должны быть в 2 раза больше в связи со свойственной этим сорбентам более медленной кинетикой сорбции, чем у растительных углей.

Выраженная клиническая картина отравления является показанием к гемосорбции на догоспитальном этапе, что может осуществить специализированная токсикологическая бригада скорой помощи.

Гемодиализ с помощью аппарата "искусственная почка" проводят не менее 7 ч, так как только длительный диализ позволяет полностью удалить ФОВ из

крови при продолжающемся всасывании яда из кишечника (депо яда) и способствовать стойкой регрессии основных симптомов отравления. Необходимо поддержание рН диализирующего раствора выше 7,4—7,5. Величины клиренса различных ФОВ при проведении гемодиализа неоднозначны. Так, для хлорофоса клиренс составляет $48,6 \pm 2,8$ мл/мин, для карбофоса — $36,4 \pm 2,5$ мл/мин, для метафоса — $30,2 + 1,7$ мл/мин, для ТХМ-3 — $41,3 \pm 2,2$ мл/мин.

Гемодиализ рекомендуется проводить после операции гемосорбции на 2—3-и сутки при низкой активности холинэстеразы и сохранении клиники отравления, несмотря на отсутствие яда в крови. Это необходимо для удаления из организма метаболитов ФОВ, не определяемых лабораторным методом.

Перитонеальный диализ можно использовать как самостоятельный метод выведения ФОВ из организма, кроме того, он показан больным, у которых сохраняется клиника интоксикации, а в крови определяются только малые концентрации ФОВ через сутки и более с момента отравления. Это говорит о существовании депо яда в кишечнике или в жировой ткани.

В каждой порции выводимой перитонеальной жидкости желательно определять концентрацию ФОВ, которая, как правило, составляет 50—80% концентрации в крови. Перитонеальный диализ проводят до тех пор, пока ФОВ не перестанет обнаруживаться в перитонеальной жидкости (обычно не менее 10 смен), необходимы еще 2—3 смены для удаления метаболитов ФОВ.

6.2. Специфическая терапия

Комплексная специфическая **антидотная терапия** при острых отравлениях ФОВ основана на блокировании холинорецепторов — создании препятствия для

токсического действия эндогенного ацетилхолина, а также на восстановлении активности холинэстеразы с целью нормализации обмена ацетилхолина.

Специфическая терапия при острых отравлениях ФОВ состоит в ***комбинированном применении 1. холинолитиков (препараты типа атропина) и 2. реактиваторов холинэстеразы (оксимы)***. Следует различать интенсивную атропинизацию и поддерживающую атропинизацию, проводимые всем пострадавшим с выраженным отравлением ФОВ.

Интенсивная атропинизация назначается всем м больным в течение первого часа лечения вплоть до купирования симптомов мускариноподобного действия ФОВ, т. е. **1. До появления характерных признаков атропинизации больного (сухость кожи и слизистых оболочек, умеренная тахикардия, расширение зрачков).** **2. Дозы атропина для интенсивной атропинизации следующие: на I стадии отравления 2—3 мг, на II стадии 20 – 25 мг, на III стадии 30—35 мг внутривенно.** Это состояние следует поддерживать добавочным (повторным) введением меньших количеств атропина (поддерживающая атропинизация) для создания стойкой блокады М-холинореактивных систем организма против действия ацетилхолина на период, необходимый для удаления или разрушения яда (2—4 сут). Суточные дозы вводимого атропина для поддерживающего лечения могут быть следующими: на I стадии отравления 4—6 мг, на 2 стадии 30—50 мг, на III стадии 100—150 мг.

Параллельно с интенсивной и поддерживающей атропинизацией больным необходимо в течение первых суток с момента отравления вводить **реактиваторы холинэстеразы**. Они способствуют восстановлению активности холинэстеразы, оказывая антидотное действие.

На 1 стадии отравления используется *дипироксим по 150 мг внутримышечно. Общая доза на курс лечения 150—450 мг.*

На 2 стадии отравления лечебная доза дипироксима вводится через 1—3 ч в течение первых суток с момента отравления. **Общая доза на курс лечения 1,2—2 г.**

При выраженных нарушениях психической активности (заторможенность, коматозное состояние) необходимо дополнительное введение препаратов центрального действия (на III стадии отравления). К оксимамам центрального и периферического действия относится диэтиксим, лечебная доза которого **250 мг, общая доза 5—6 г.** Оксимы вытесняют ингибитор из его соединения с холинэстеразой, образуя новую обратимую связь. Интенсивная реактивация холинэстеразы осуществляется только до момента старения связи (холинэстераза — ФОБ) в течение 6—8 ч. Если в первый час реактивация холинэстеразы достигает 100%, то к концу первых суток — только 30%.

Введение реактиваторов холинэстеразы на вторые сутки после отравления и позже неэффективно и опасно в связи с их выраженным токсическим действием, проявляющимся нарушением внутрисердечной проводимости (возрастание систолического показателя на ЭКГ) и рецидивом острой симптоматики отравления ФОВ, а также токсической гепатопатией.

Специфическую терапию проводят под постоянным контролем активности ферментов холинэстеразы. При эффективном лечении восстановление холинэстеразы начинается на 2—3-и сутки после отравления, она возрастает к концу недели на 20—40% по сравнению с острым периодом и возвращается к нормальному уровню через 3—6 мес. **Возможно выведение холинолитиков и реактиваторов холинэстеразы при использовании хирургических методов детоксикации, поэтому поддерживающие дозы холинолитиков и реактиваторов необходимо увеличить на 25—30%.**

6.3. Симптоматическая терапия

Реанимационная и симптоматическая терапия больных с острыми отравлениями ФОВ должна быть направлена на ликвидацию тяжелых дыхательных и гемодинамических расстройств, купирование судорожного статуса и психомоторного возбуждения, устранение осложнений.

При нарушениях дыхания по обтурационно-аспирационному типу больным в коматозном состоянии после туалета полости рта следует проводить **интубацию трахеи**. Интубация показана также больным в коматозном состоянии с нарушением дыхания по центральному типу для подключения аппарата ИВЛ, больным с выраженной бронхореей для экстренной эвакуации секрета из трахеи и крупных бронхов, больным в коматозном состоянии для промывания желудка с целью предупреждения аспирации.

При длительно не купирующейся бронхорее с нарушениями дыхания по центральному типу (ригидность или паралич грудной клетки) показана **нижняя трахеостомия**.

При гипертонусе мышц грудной клетки аппаратная ИВЛ возможна только после введения *миорелаксантов (тубокурарин)*. **Противопоказано введение листенона, который вызывает угнетение холинэстеразы.**

Введение больших доз атропина способствует подсушиванию секрета в **бронхиальном дереве и требует его промывания** (2 % раствор гидрокарбоната натрия или изотонический раствор хлорида натрия с добавлением 500 тыс. ЕД пенициллина).

При различных видах нарушения дыхания с целью профилактики пневмоний больным назначают антибиотики, ультрафиолетовое облучение крови (5—6 сеансов через день).

При острой сердечно-сосудистой недостаточности показано введение низкомолекулярных растворов, гормонов, сердечно-сосудистых средств.

При экзотоксическом шоке выраженный гипертензивный эффект дает введение норадреналина и допамина, которые способствуют повышению периферического сосудистого сопротивления.

Для профилактики коллапса после гемосорбции, вызывающей снижение катехоламинов крови, целесообразно внутривенное введение 1—2 мл 0,2% раствора норадреналина.

Противопоказано назначение строфантина, эуфиллина, усугубляющих тяжелые нарушения ритма сердца.

Для профилактики психомоторного возбуждения следует проводить седативную терапию: диазепам (0,5% раствор 4 мл). При выраженном делирии и судорожном статусе используются оксибутират натрия (40—60 мл 20% раствора), виадрил (500—1000 мг), краниocereбральная гипотермия.

Если заболевание сопровождается значительным снижением холинэстеразы (ниже 30% нормы) и нарушением проводимости миокарда (увеличение систолического показателя на 10% и больше) то показано **переливание свежей донорской крови**, в том числе прямое, **или частичное замещение крови** в количестве не менее 1500 мл. Эти мероприятия способствуют улучшению состояния больных и восстановлению уровня холинэстеразы. Подобные операции эффективны на 3—4-е сутки после отравления при лечении консервативными методами.

После искусственной детоксикации хирургическими методами, когда удаление яда может быть завершено в течение первых суток, переливание крови можно проводить практически сразу же по её окончании. В последующие сутки переливание крови нужно повторить, а при отсутствии тенденции к восстановлению холинэстеразы или при продолжающемся увеличении систолического показателя необходимо повторное ультрафиолетовое или лазерное облучение крови (5—6 сеансов).

Указанная терапия должна проводиться всем больным с выраженной клинической симптоматикой отравления.

При отсутствии симптоматики больного со сниженной активностью холинэстеразы следует наблюдать в стационаре не менее 2—3 сут, а во избежание позднего проявления интоксикации назначить специфическую терапию минимальными дозами холинолитиков и реактиваторов холинэстеразы (реактиваторы только в первые сутки после отравления).

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что не смотря на значительное сокращение числа острых отравлений ФОС они остаются весьма серьёзной проблемой клинической токсикологии из-за тяжёлого течения и опасности летальных исходов.

Нельзя не отметить, что ФОС могут использоваться с диверсионными и военными целями. В настоящее время, когда угроза международного терроризма и нестабильность в странах «третьего мира» определяют международную обстановку, изучение вопросов диагностики и лечения острых отравлений ФОС, разработка новых методов детоксикации и специфического лечения острых отравлений ФОВ являются весьма актуальными задачами.