

**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

Токсическое действие хлорированных углеводородов

г.Москва, 2023

ЦЕЛЕВОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕКЦИИ:

совершенствовать знания слушателей в области этиологии, клиники, диагностики и лечения острых отравлений хлорированными углеводородами.

УЧЕБНОЕ ВРЕМЯ: 4 часа.

ПЛАН ЛЕКЦИИ:

№ п/п	Основные вопросы лекции	Время, мин
1	Введение	5
2	Острые отравления дихлорэтаном	40
3	Острые отравления четырёххлористым углеродом	45
4	Острые отравления трихлорэтиленом	45
5	Острые отравления хлороформом	40
6	Ответы на вопросы	5
	Итого:	180

ЛИТЕРАТУРА

1. Голиков С.Н. Общие механизмы токсического действия. - Л.: Медицина, 1986. – 145 с.
2. Клиническая токсикология лекарственных средств. Холинолитические препараты. - СПб.: "Лань", 1999. - 160 с.
3. Куценко С.А. Основы токсикологии: научно-методическое пособие. – Спб, Фолиант, 2005. – 728 с.
4. Лекции по наркологии. - 2-е изд., перераб. и расшир./Под ред. Н.Н. Иванца. – М.: "Нолидж", 2000. – 448 с.
5. Лужников Е. А., Костомарова Л. Г. Острые отравления: руководство для врачей. 2-е издание., доп. и перераб. – М.: Медицина, 2000. – 434 с.
6. Неотложные состояния в наркологии / Под ред. Цыганкова Б. Д. – М.: Медпрактика, 2002. – 168 с.
7. Указания по военной токсикологии. - М.: Воениздат, 2000. – 250 с.

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

Лекция читается в учебном классе (аудитории), оборудованном мультимедийной установкой и кодоскопом. 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

Хлорированные углеводороды широко применяются в промышленности, используются в качестве органических растворителей. Наиболее распространёнными представителями этой группы химических соединений являются дихлорэтан, четырёххлористый углеводород, трихлорэтилен, хлороформ.

Дихлорэтан широко используется в качестве органического растворителя. В промышленности этот препарат применяется для экстракции жиров, масел, смол, восков, парафинов, для химической чистки, для обработки кожи перед дублением, извлечения жира из шерсти, алкалоидов из растительного сырья, в производстве полиэтиленполиаминов, служит исходным сырьем в синтезе олефино-полисульфидных пластических материалов.

В сельском хозяйстве дихлорэтан имеет ограниченное применение в качестве фумиганта почвы, зернохранилищ. Долгие годы дихлорэтан использовали в зарубежной медицине как раздающее и местное болеутоляющее средство в различных медикаментах для наружного применения. Лишь в 70-х годах XX века от использования в медицине этого препарата отказались.

В быту дихлорэтан получил распространение как составная часть клеев для пластмассовых изделий.

Дихлорэтан синтезирован в 1795 г. из хлора и этилена. Упоминание о первых случаях отравлений дихлорэтаном относится к 30 - м годам XX столетия и касается производственных ингаляций.

По данным центра по лечению отравлений НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, пострадавшие с этими отравлениями в течение последних нескольких лет составляют около 5% всех больных, причем только 3 % отравлений ингаляционные. Среди пострадавших преобладают мужчины, что связано с употреблением дихлорэтана вместо этанола из-за внешнего сходства со спиртом.

Четыреххлористый углерод широко используется в промышленности как растворитель масел, жиров, каучука, для экстрагирования жиров и алкалоидов, чистки и обезжиривания одежды. Первый случай ингаляционного отравления четыреххлористым углеродом отмечен во Франции в 1938 г. Долгие годы наблюдались преимущественно производственные ингаляционные отравления. В настоящее время отравления четыреххлористым углеродом встречаются как в нашей стране, так и за рубежом.

Причиной пероральных отравлений часто бывает употребление этого препарата с целью опьянения. Ингаляционные отравления возникают на производстве при несоблюдении правил техники безопасности, в быту при чистке одежды в небольших, плохо проветриваемых помещениях.

Трихлорэтилен применяется в промышленности в качестве растворителя жиров, для очистки металлических деталей и изделий, для химической чистки одежды (входит в состав пятновыводителей "Минутка", "Тип-Топ"), как наркотическое средство для рауш-наркоза (в стоматологической практике). В последние годы за рубежом трихлорэтилен стал популярным средством для достижения наркотического эффекта

II. ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ДИХЛОХЭТАНОМ

2.1. Общие токсикологические сведения

Дихлорэтан ($C_2H_4Cl_2$) относится к хлорированным углеводородам. Химическая формула была установлена русским химиком А. М. Бутлеровым в 1869 г.

Дихлорэтан существует в виде двух изомеров. Наиболее широко применяется 1,2-дихлорэтан. Это бесцветная жидкость со специфическим ароматическим запахом, хорошо растворимая в спирте и эфире. Молекулярная масса 98,95, коэффициент растворимости паров в воде 26,3 (20°C), 17,5 (30 °C). Дихлорэтан хорошо растворяет жиры, стоек к воде, кислотам и щелочам, последними гидролизует при высокой температуре.

Дихлорэтан поступает в организм через пищеварительный тракт, дыхательные пути, а также кожные покровы. При пероральном поступлении этого вещества в желудке начинается быстрая резорбция, причем всасывание ускоряется при совместном приеме дихлорэтана с этиловым алкоголем и жирами.

Максимальная резорбция происходит в желудочно-кишечном тракте в течение 3—4 ч с момента принятия яда. Дихлорэтан, поступая в кровь, распределяется путем свободной диффузии и накапливается в тканях, богатых липидами (ЦНС, печень, надпочечники, сальник). Через 6 ч после поступления около 70% дихлорэтана уже фиксируется в клетках. Дихлорэтан подвергается окислительному дехлорированию в эндоплазматическом ретикулуме печени при участии оксидаз "смешанной функции" [цитохром P-450 и др.).

В процессе метаболизма 1,2-дихлорэтана образуются такие высокотоксичные вещества, как хлорэтанол и монохлоруксусная кислота (1,1 - дихлорэтан подвергается окислительному дехлорированию с образованием уксусной кислоты, которая по токсичности значительно уступает монохлоруксусной кислоте).

Хлорэтанол обнаруживается в крови уже через 1 ч после приема дихлорэтана, уровень этого метаболита в крови становится наивысшим через 4 ч, затем постепенно снижается. Через 48 ч в крови определяются его следовые концентрации. В печени максимальное содержание определяется через 24 ч после приема дихлорэтана, высокая концентрация сохраняется до 2 сут.

Естественным путем детоксикации дихлорэтана в организме является его конъюгация с восстановленным глутатионом печени, в результате которой образуются малотоксичные меркаптуровые кислоты. Основной путь выведения дихлорэтана и его метаболитов — легкие и почки. С выдыхаемым воздухом выделяется 10—42% дихлорэтана, 51—73% — с мочой, незначительная часть выводится через кишечник. Дихлорэтан относится к высокотоксичным соединениям.

Отравления дихлорэтаном — наиболее тяжелые; больничная летальность при данной патологии около 50 %, летальная доза 15—20 мл.

Токсическая концентрация в воздухе 0,3—0,6 мг/л при вдыхании в течение 2—3 ч, концентрация 1,25—2,75 мг/л при работе без противогаза является смертельной.

2.2. Патогенез токсического действия дихлорэтана

Токсическое действие дихлорэтана обусловлено наркотическим влиянием на ЦНС, поражением паренхиматозных органов, главным образом печени, выраженным воздействием на сердечно-сосудистую систему. Дихлорэтан относится к потенциально алькилирующим ядам, способным поражать в клетках отдельные функциональные группы белков, преимущественно нуклеопротеидов, разрушая обычные внутриклеточные структуры.

В процессе метаболизма дихлорэтана происходит активация токсического эффекта. Образующиеся метаболиты хлорэтанол и монохлоруксусная кислота оказывают еще более выраженное прямое действие на клеточные структуры,

вызывая повреждение клеточных мембран, нарушение внутриклеточного обмена и цитолиз клеток. В наибольшей степени указанное действие проявляется в ретикулоэндотелии печени, где осуществляется основной этап метаболизма дихлорэтана. Это подтверждается выраженным снижением уже в первые часы интоксикации активности микросомальных ферментов (глюкозо-6-фосфатазы и уридиндифосфатглюкурозилтрансферазы). Изучение действия основных метаболитов дихлорэтана на гепатоциты выявило более выраженный гепатотоксический эффект монохлоруксусной кислоты. Дихлорэтан и его метаболиты вступают в реакцию конъюгации, что ведет к быстрому истощению запасов восстановленного глутатиона печени, который в основном нейтрализует яд и его метаболиты. Таким образом, уже в ранние сроки нарушается детоксицирующая функция печени.

В патогенезе поражения печени не исключены влияние свободных радикалов, образуемых при метаболизме дихлорэтана, и усиленное перекисление липидов в мембранах плазматического ретикулума печени. Выраженное цитотоксическое действие дихлорэтана и его метаболитов проявляется в повреждении клеточных мембран эндотелия сосудистой стенки, что способствует повышению ее проницаемости, прогрессирующему уменьшению массы циркулирующей крови в результате потери ее жидкой части. Это приводит к развитию абсолютной гиповолемии — постоянного звена в патогенезе экзотоксического шока. Указанные явления усугубляются нарастанием метаболического ацидоза, в начальный период обусловленного метаболитами дихлорэтана.

2.3. Клиническая картина отравлений дихлорэтаном

Острые отравления дихлорэтаном вызывают психоневрологические расстройства, нарушения внешнего дыхания и функций сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, поражение печени и почек.

Психоневрологические расстройства отмечаются у большинства больных в течение первых 3 ч после приема токсичного вещества и проявляются

головокружением, неустойчивостью походки, заторможенностью, адинамией или, наоборот, эйфорией, психомоторным возбуждением, слуховыми зрительными галлюцинациями. Возможны клонико-тонические судороги, свидетельствующие о тяжелой интоксикации.

При приеме более 50 мл дихлорэтана в первые 1—3 ч может развиваться коматозное состояние, обусловленное его наркотическим действием, с расширением зрачков, ослаблением рачковых и корнеальных рефлексов, гиперемией склер, повышением мышечного тонуса конечностей и сухожильных рефлексов или гипотонией мышц и снижением сухожильных рефлексов. Иногда коматозное состояние развивается через несколько часов после отравления или наблюдается так называемая вторичная кома, когда через несколько часов после восстановления сознания снова развивается коматозное состояние на фоне экзотоксического шока и тяжелой гепатопатии.

После восстановления сознания у больных бывают периоды психомоторного возбуждения, зрительные и слуховые галлюцинации, иногда клонико-тонические судороги, в некоторых случаях наблюдается заторможенность с периодами спутанного сознания.

У 10% больных с отравлением дихлорэтаном может вообще отсутствовать патологическая симптоматика нервно-психической сферы; это указывает на легкое отравление.

ЭЭГ характеризуется доминированием медленной активности (4—5 кол/с, амплитуда 60—80 мкВ) и дельта-ритмом (1—2 кол/с, амплитуда 130—150 мкВ). На этом фоне диффузно и нерегулярно регистрируется высокочастотная активность (15—20 кол/с) низкой амплитуды, которая накладывается на медленные колебания. Временами медленный ритм на 5—8 с сменяется более быстрой низковольтной активностью. Эти данные ЭЭГ указывают на неблагоприятный прогноз заболевания: развивается коматозное состояние с резким снижением корнеальных и зрачковых рефлексов, мышечной гипотонией, отсутствием болевой чувствительности. Возможны преходящая

динамика неврологических симптомов, появление реакции на болевое раздражение, повышение мышечного тонуса.

Таким образом, указанные психоневрологические расстройства у больных с отравлением дихлорэтаном в сопоставлении с ЭЭГ свидетельствуют о развитии токсической энцефалопатии, в патогенезе которой играет роль воздействие дихлорэтана на корково-подкорковые отделы головного мозга с преимущественным поражением диэнцефального (гипоталамического) отдела.

Нарушения внешнего дыхания развиваются во всех случаях отравлений на фоне выраженных неврологических расстройств, коматозного состояния, судорожного синдрома, психомоторного возбуждения, что свидетельствует об их неврогенном происхождении.

Ведущее место занимают обтурационно-аспирационные нарушения дыхания, связанные с повышенной саливацией и бронхореей, аспирацией, западением языка. Угнетение функции дыхательного центра отмечается у больных в коматозном состоянии и проявляется замедлением ритма дыхания с выраженным снижением дыхательной экскурсии грудной клетки до полной остановки дыхания. При развитии судорожного синдрома нарушение дыхания вызвано гипертонусом дыхательной мускулатуры и ригидностью грудной клетки.

У всех больных с выраженной клинической картиной отравления дихлорэтаном изменено КОС, преимущественно по типу метаболического ацидоза. При нарушении внешнего дыхания метаболический ацидоз сочетается с дыхательным. Среди легочных осложнений основное место занимают пневмонии, наблюдающиеся у 10—15% больных. Нарушения функции сердечно-сосудистой системы отмечается у 80% больных. Наиболее часто уже в первые часы после отравления развивается тахикардия (100—180 ударов в мин.). У больных с двигательным или психомоторным возбуждением возможно повышение артериального давления до 180/100-200/120 мм рт. ст.

При экзотоксическом шоке, тяжело протекающем, исходит необратимое падение артериального давления с отсутствием пульса на периферических

артериях на фоне выраженной токсической энцефалопатии (психомоторное возбуждение, судороги, кома), наблюдается цианоз видимых слизистых оболочек, цианоз, мраморность кожных покровов, одышка, тахикардия. Летальность при развитии этого осложнения превышает 90%. Масса циркулирующей крови у больных с экзотоксическим шоком снижена до $35,68 \pm 3,17$ мл/кг (контроль $73,7 \pm 0,75$), что свидетельствует о гиповолемическом характере шока при данной патологии. Показатель гематокрита увеличивается до 60–70 %.

В раннем периоде шока обнаруживают снижение ударного индекса, повышение периферического сопротивления сосудов. Развитие экзотоксического шока сопровождается выраженной токсической коагулопатией. Сначала наступает гиперкоагуляция: повышение толерантности плазмы к гепарину, возрастание содержания фибриногена, укорочение общей длительности коагуляции, потом она сменяется гипокоагуляцией. Понижается толерантность плазмы к гепарину, уменьшается концентрация фибриногена, нарастает содержание свободного гепарина, увеличивается время рекальцификации и вторичного фибринолиза. При этом возможны тяжелые желудочно-кишечные кровотечения.

Легкие отравления сопровождаются симптомами гиперкоагуляции, при отравлении средней тяжести наблюдаются заметные признаки гипокоагуляции. Наиболее ранними изменениями ЭКГ является нарушение проводимости — замедление предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости вплоть до внутрижелудочковой блокады. Эти изменения возникают в первые сутки интоксикации. Изменения фазы реполяризации ЭКГ (снижение сегмента $S-T$ на 2—6 мм ниже изоэлектрической линии, снижение амплитуды зубца Т до 1 мм, появление двухфазных зубцов Т в стандартных и грудных отведениях), указывающие на диффузные поражения миокарда, наблюдаются уже в первые сутки отравления, но у большинства больных — на 2—4-е сутки. В некоторых случаях появляются признаки очаговых изменений миокарда. При благоприятном течении обратное развитие указанных изменений ЭКГ проис-

ходит за 6—40 дней. В сопоставлении с данными клинического течения указанные изменения ЭКГ свидетельствуют о развитии острой токсической дистрофии миокарда.

Токсическая гепатопатия является одним из наиболее характерных проявлений отравлений дихлорэтаном и наблюдается у 90% больных. В 10 % случаев развивается легкая гепатопатия, в 50—53 % — среднетяжелая, в 37—40 % диагностируют тяжелое повреждение печени. Клинические признаки выражены на 2—5-е сутки после отравления (увеличение печени, болезненность при пальпации, желтушность склер и кожных покровов). Желтуха и гепатомегалия в большинстве случаев выражены умеренно.

У некоторых больных ранним признаком гепатопатии является значительная болезненность в правом подреберье по типу печеночной колики. Развивается геморрагический диатез, в тяжелых случаях на фоне выраженной гипокоагуляции, который сопровождается кровотечением из носа, желудочно-кишечного тракта, послеоперационных ран, мест инъекций. Эти явления могут быть выраженными уже на токсикогенной стадии отравления. В лабораторной диагностике гепатопатии основное значение имеет активность органоспецифических цитоплазматических и неспецифических ферментов (ФМФА, СДГ, ЛДГ₃ и ЛДГ₄, АсАТ, АлАТ, АЛД, общая ЛДГ, МДГ, ЛДГ₂, ЛДГ₁, МДГ₁).

При благоприятном течении интоксикации содержание неспецифических ферментов снижается на 7—12-е сутки, органоспецифические цитоплазматические ферменты нормализуются на 21—30-е сутки, митохондриальные — на 30—40-е сутки после отравления.

При средней и тяжелой гепатопатии на 1—3-и сутки наблюдаются снижение липидов, повышение билирубина, при тяжелой гепатопатии — снижение протромбина, содержания белков плазмы со значительным уменьшением альбуминов.

Радионуклидная гепатография при легкой гепатопатии выявляет нарушения гемодинамики, которые исчезают на 7—10-е сутки. При гепатопатии средней

тяжести в первые сутки выявляются нарушения гемодинамики печени, на 2—3-и сутки появляются изменения поглотительной функции. Все показатели нормализуются на 30—40-е сутки. При тяжелой гепатопатии уже в первые сутки наблюдаются снижение поглотительной и выделительной функций, выраженные изменения гемодинамики. Нормализация выделительной функции происходит на 10—20-е сутки, сократительной функции — на 30—40-е сутки. Изменения показателей гемодинамики в 60% случаев сохраняются через 1—1,5 после отравления, что требует длительного амбулаторного наблюдения за больными.

Таким образом, при отравлении дихлорэтаном развиваются выраженные изменения печени (нарушения гепатопортальной гемодинамики, специфической функции гепатоцита).

Функции почек нарушены у 80% больных на 1—3-и сутки после отравления. Наиболее часто (в 60% случаев) эти нарушения касаются снижения фильтрации, почечного плазмотока у больных с явлениями экзотоксического шока. В 30% случаев развиваются альбуминурия, микрогематурия; у 3% больных возникает тяжелая нефропатия с явлениями острой почечной недостаточности (олигоанурия, азотемия) на фоне тяжелого поражения печени.

Желудочно-кишечные расстройства представляют собой наиболее частые и ранние симптомы пероральных отравлений дихлорэтаном: тошнота, частая повторная рвота с примесью желчи, боль в эпигастральной области, в тяжелых случаях — хлопьевидный жидкий стул с характерным запахом дихлорэтана.

При ингаляционном отравлении дихлорэтаном рано развиваются неврологические расстройства, затем присоединяются нарушения функции желудочно-кишечного тракта и другие синдромы интоксикации.

При попадании дихлорэтана на кожу отмечаются местные изменения в виде гиперемии, отека вплоть до буллезных или некротических дерматитов.

2.4. Классификация отравлений дихлорэтаном по степени тяжести.

Легкие отравления сопровождаются диспепсическими расстройствами (тошнота, рвота), незначительно выраженными неврологическими симптомами (головокружение, атаксия, эйфория, заторможенность), легкой гепатопатией.

При интоксикации средней тяжести развиваются токсический гастрит, гастроэнтерит, токсическая энцефалопатия (атаксия, заторможенность, психомоторное возбуждение), нарушается функция сердечно-сосудистой системы (тахикардия, гипертонический синдром). Интоксикацию сопровождают токсическая гепатопатия средней тяжести, легкая нефропатия.

Тяжелые отравления вызывают выраженные проявления токсической энцефалопатии (психомоторное возбуждение, судорожный синдром, коматозное состояние), нарушение внешнего дыхания, функции сердечно-сосудистой системы (экзотоксический шок), среднетяжелую и тяжелую токсическую гепатопатию, токсическую нефропатию, гастроэнтерит.

Основными осложнениями тяжелой интоксикации являются желудочно-кишечные кровотечения (I—2-е сутки после отравления), пневмонии, печеночно-почечная недостаточность.

2.5. Дифференциальная диагностика отравлений дихлорэтаном

Дифференциальную диагностику отравлений дихлорэтаном следует проводить с острой алкогольной интоксикацией, отравлением этиленгликолем, отравлением бледной поганкой, а также с эпидемическим гепатитом и другими заболеваниями печени.

Лабораторная диагностика отравлений дихлорэтаном состоит в определении дихлорэтана в биологических средах (кровь, моча, перитонеальная жидкость) методом газовой хроматографии. Определение в первые 6 ч после отравления следов дихлорэтана в плазме крови свидетельствует о токсической концентрации, концентрация 50 мкг/мл является смертельной.

2.6. Патоморфологические данные

Смертельные исходы при отравлении дихлорэтаном обусловлены развитием тяжелой интоксикации, осложненной экзотоксическим шоком (в 94% случаев).

В 3,5% случаев непосредственной причиной смерти является острая печеночно-почечная недостаточность. Наибольшее число смертельных исходов отмечается в первые сутки после отравления.

Основные патоморфологические изменения—множественные мелкоточечные и пятнистые кровоизлияния под плеврой, эпикардом, эндокардом, под слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта. При аутопсии определяется характерный запах дихлорэтана. Наблюдаются гиперемия и отек стенок желудка и тонких кишок, явления некротического пленчатого энтерита, преимущественно в начальном отделе тощей кишки. Масса и объем печени увеличены, ее паренхима полнокровна, отечна. При гистологическом исследовании в первые сутки отмечаются резко выраженный интерстициальный отек, диффузное мелкокапельное ожирение гепатоцитов, на 3-и сутки — резко выраженная жировая дистрофия печени.

При исследовании почек обнаруживается отек околопочечной клетчатки и почечной паренхимы, при гистологическом исследовании через 12—24 ч после отравления наблюдается слабо выраженная мелкокапельная жировая дистрофия, на 3-и сутки — выраженное мелкокапельное ожирение эпителия проксимальных канальцев. Мышца (.имеет на разрезе буровато-красный цвет, тусклая, дряблая.

При гистологическом исследовании через 12 ч отмечается пылевидное ожирение мышечных волокон, на 3-и сутки — резко выраженный интерстициальный отек и жировая дистрофия миокарда.

2.7. Комплексное лечение отравлений дихлорэтаном

Методы ускоренной детоксикации организма. Промывание желудка осуществляется в максимально ранние сроки 15—20 л воды с последующим введением вазелинового или касторового масла (150—250 мл). Эта процедура должна проводиться 2—3 раза с интервалом 1—2 ч.

При выраженных клинических проявлениях интоксикации и токсической концентрации дихлорэтана в крови показана операция раннего гемодиализа в течение не менее 6 ч. Дихлорэтан достаточно хорошо проникает через мембрану диализатора — клиренс креатинина составляет 40 мл/мин.

Операция гемодиализа наиболее эффективна в первые 6 ч с момента отравления.

Перитонеальный диализ проводится в течение первых суток после отравления при клинических симптомах интоксикации. Диализ может продолжаться 18—20 ч со сменой 20 – 25 порций диализирующего раствора в зависимости от данных токсикологического исследования перитонеальной жидкости.

Перитонеальный диализ проводится стандартными растворами электролитов рН 7,6—8,4, так как токсичные метаболиты дихлорэтана имеют кислую реакцию. Липидный диализ с добавлением интерлипида, подсолнечного, соевого масла оказался высокоэффективным в экспериментальных исследованиях.

Эффективность перитонеального диализа обусловлена высокой жирорастворимостью дихлорэтана и его быстрым депонированием в жировой ткани сальника и передней брюшной стенки. Средние величины клиренса в процессе перитонеального диализа составляют 20—40 мл/мин. Перитонеальный диализ можно проводить больным в состоянии экзотоксического шока, что составляет существенное преимущество перед другими методами детоксикации при данной патологии.

Детоксикационная гемосорбция обеспечивает высокую детоксикацию при отравлении дихлорэтаном.

Показанием к ней являются выраженная клиника интоксикации и токсическая концентрация дихлорэтана в крови. Данный метод можно применять на догоспитальном этапе в первые 3ч. после отравления при точно установленном диагнозе и тяжелых проявлениях интоксикации. Проводят 2—3 сеанса гемосорбции под контролем токсикологического исследования крови. Клиренс дихлорэтана составляет 60—120 мл/мин.

Форсированный диурез, как метод детоксикации не имеет самостоятельного значения и должен сочетаться с другими методами при сохранении нормального артериального давления.

Операция замещения крови значительно уступает другим методам детоксикации по эффективности и может быть только методом вынужденного выбора в первые 6 ч после отравления. Объем замещаемой крови — не менее 3 л.

Таким образом, при выраженной клинике отравления и высокой токсической концентрации дихлорэтана в крови показано сочетанное применение гемосорбции, затем гемодиализа (при остаточной токсической концентрации дихлорэтана) и перитонеального диализа.

Отсутствие дихлорэтана в крови и моче с сохранением клинических симптомов интоксикации является показанием для перитонеального диализа в сочетании с форсированным диурезом.

Специфическая терапия. Повреждающее действие свободных радикалов, образующихся при метаболизме дихлорэтана, делает показанным введение антиоксидантов — витамина Е (α-токоферол) по 1—2 мл 10% раствора 3—4 раза в сутки и по мл 5% раствора унитиола 3—4 раза в сутки внутримышечно.

Внутривенно вводят 5% раствор ацетилцистеина в первые сутки до 500 мг/кг (первое введение 100 мл, затем через ч по 60—40 мл), во вторые сутки — до 300 мг/кг (по 60 мл через ч). Этот препарат, по экспериментальным данным, ускоряет дехлорирование дихлорэтана в организме, обуславливает повышенное содержание глутатиона в печени и обезвреживает токсичные метаболиты дихлорэтана.

Патогенетическая и симптоматическая терапия. Основное внимание должно уделяться профилактике и лечению экзотоксического шока. Проводится инфузия растворов полиглюкина, реополиглюкина, гемодеза, гипертонического (10—15%) раствора глюкозы с инсулином, 4—8% раствора гидрокарбоната натрия до 10—12 л/сут. Показан преднизолон до 1000 мг/сут.

Лечение токсической коагулопатии: при легком отравлении — гепарин 5 тыс. ЕД/сут подкожно 1—2 дня, при отравлении средней тяжести — 5—10 тыс. ЕД/сут подкожно — 4 дня, при тяжелом отравлении — 20—40 тыс. ЕД/сут внутривенно 2—3 дня.

Введение протеолитических ферментов — трасилола, контрикала в дозе 200—500 тыс. ЕД/сут внутривенно улучшает гемодинамику и уменьшает жировую дистрофию печени и гепатонекроз.

Рекомендуется введение гепатопротекторов. Используют витамины группы В, глюкозу, липокаин, кокарбоксилазу 100—150 мг., липоевую кислоту в дозе 20—30 мг/(кг *сут), глутаминовую кислоту (1% раствор по 400—800 мл/сут), эссенциале внутривенно 1000—2000 мг/сут и внутрь 1000 мг/сут. Длительность терапии определяется тяжестью гепатопатии.

Больным назначают стол 5а и 5 по Певзнеру. Перенесшие отравления, осложненные среднетяжелой и тяжелой гепатопатией, должны находиться под наблюдением в течение 1 — 2 лет.

III. ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ЧЕТЫРЁХХЛОРИСТЫМ УГЛЕРОДОМ

3.1. Общие токсикологические сведения

Четыреххлористый углерод (тетрахлорметан) относится к хлорпроизводным метана. Это бесцветная жидкость с ароматическим запахом, молекулярная масса 153,81, температура кипения 76,8°C, хорошо растворима в жирах. Коэффициент растворимости паров в воде 1,04 (20°C), 0,73 (30°C). Чыреххлористый углерод поступает в организм через пищеварительный тракт, дыхательные пути, кожные покровы. При приеме внутрь в течение первого часа в желудке всасывается около 30% препарата, остальная часть всасывается в тонком кишечнике. Всасывание происходит быстрее при приеме четыреххлористого углерода вместе с алкоголем и жирами. Наиболее высокая концентрация четыреххлористого углерода в крови отмечается в течение 2—4 ч, а через 6 ч его большая часть переходит в жировую ткань, печень, мозг. При ингаляционных отравлениях указанные выше токсико-кинетические процессы протекают в 2—3 раза быстрее. Четыреххлористый углерод подвергается метаболическому разложению в мембранах эндоплазматического ретикулума печени при участии фермента Р-450.

В результате происходит образование свободных радикалов, из которых высокую активность имеет CCl_3 . В процессе метаболизма возможно образование хлороформа ($CHCl_3$), который затем переходит в углекислый газ и воду.

Четыреххлористый углерод выделяется через дыхательные пути в неизменном виде (до 50—60%), почки, кишечник.

Летальность при пероральных отравлениях 30%, при ингаляционных — 15—20%. Летальная доза 20—40 мл. Смертельная концентрация 50 мг/л при вдыхании в течение 1 ч.

3.2. Патогенез токсического действия

Четыреххлористый углерод оказывает наркотическое действие на ЦНС, вызывает поражение паренхиматозных органов — печени, почек. Метаболические превращения являются основой гепатотоксического действия этого вещества. Свободные радикалы действуют на функциональные группы белков, внутриклеточных мембран и ферментов, выполняют роль инициаторов реакций перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот в мембранах, ингибируют биосинтез белка, вызывают диссоциацию полисом, рибосом, разрушение РНК.

В патогенезе токсического поражения почек основную роль играет непосредственное гепатотоксическое и нефротоксическое действие четыреххлористого углерода и его метаболитов, определенное значение имеет нефротоксический эффект некоторых аминокислот. В норме они дезаминируются печенью, а при массивных повреждениях ее паренхимы выводятся почками, вызывая аминоацидурийный нефроз.

3.3. Клиническая картина пероральных отравлений

Симптомы отравления возникают в течение первых 3 ч. У больного в состоянии алкогольного опьянения первые признаки интоксикации могут быть стертыми. Вначале обнаруживается токсическая энцефалопатия, проявляющаяся головной болью, недомоганием, атаксией, общей слабостью, заторможенностью, иногда психомоторным возбуждением. В тяжелых случаях развивается кома.

Нарушения гемодинамики отмечаются только при тяжелых отравлениях при развитии коматозного состояния.

Ранний признак отравления — синдром острого гастроэнтерита с тошнотой, повторной рвотой желчью, частым жидким стулом, схваткообразной болью в животе.

На 2—3-и сутки, как правило, развиваются клинические признаки токсической гепатопатии — увеличение печени и болезненность при пальпации, печеночная колика различной интенсивности, желтушность склер и кожных покровов. Часто развивается геморрагический синдром — кровоизлияния под конъюнктиву, носовые и желудочно-кишечные кровотечения. Исходом токсической гепатопатии может быть печеночная недостаточность.

В 20% случаев развивается гепатопатия средней тяжести, в — тяжелая..

По данным биохимических исследований крови, при тяжелом поражении печени уже в первые сутки значительно возрастает активность внутриклеточных ферментов: ФМФА, ЛДГ₅, ЛДГ₄, на 2—3-и сутки — СДГ, ГЛД, МДГ₃₋₄ и неспецифических ферментов. С 5—6-го дня начинается постепенное снижение их активности, и они нормализуются к концу 4-й недели. Повышен билирубин, преимущественно прямой. По данным радионуклидного исследования, уже в первые сутки отмечаются нарушения гемодинамики, поглотительной и выделительной функций печени. При среднетяжелой гепатопатии все показатели нормализуются к 30—40-м суткам, при тяжелой гепатопатии — лишь через 1,5—2 года у 36% больных.

Нарушения свертывающей системы крови проявляются в первые сутки повышением уровня фибриногена крови и фибринолитической активности. Общая длительность коагуляции, по данным тромбоэластограммы, уменьшается. При тяжелой гепатопатии выявляются отчетливые признаки гипокоагуляции (снижение толерантности плазмы к гепарину, уменьшение содержания фибриногена, повышение фибринолитической активности, увеличение времени рекальцификации).

У всех больных с отравлением четыреххлористым углеродом есть нарушения функции почек различной степени, в 85 % развивается острая почечная недостаточность с олигоанурией (на 2—7-е сутки), азотемией. В

период олигоанурии часто отмечаются стойкий гипертонический синдром (повышение артериального давления до 200/100—220/140 мм рт. ст.), выражая гипергидратация (одутловатость лица, отеки конечностей, "влажные легкие", асцит, гидроторакс), что нередко сопровождается двигательным возбуждением с потерей сознания, острой сердечно-сосудистой недостаточностью (коллапс). Изменены основные показатели функции почек: повышен креатинин, снижена клубочковая фильтрация, угнетена канальцевая реабсорбция, снижен почечный плазмоток. Восстановление функции почек наблюдается через 3—6 нед, нормализуются содержание креатинина крови и минутный диурез, но остаются сниженными клубочковая фильтрация, концентрационный индекс креатинина и канальцевая реабсорбция воды, которые восстанавливаются в течение нескольких месяцев.

3.4. Особенности ингаляционных отравлений

Ингаляционные отравления четыреххлористым углеродом обуславливают те же клинические проявления, но с более медленным развитием и эти отравления обычно долго остаются нераспознанными. Прием алкоголя способствует более тяжелому течению ингаляционных отравлений.

В 1—2-е сутки после ингаляции клиническая картина интоксикации может напоминать грипп: появляются недомогание озноб, повышение температуры до 37—39°C, затем присоединяются желудочно-кишечные расстройства. Признаки токсической гепатопатии отмечаются на 2—5-е сутки. Они менее выражены, чем при соответствующих по тяжести пероральных отравлениях. Острая почечная недостаточность развивается на 3—7-е сутки. В клинической картине преобладают явления тяжелой гипергидратации ("отравление водой"). Восстановление функций печени и почек более быстрое, чем при пероральных отравлениях.

3.5. Классификация отравлений

В клиническом течении острых отравлений четыреххлористым углеродом выделяют 3 стадии:

I — начальные явления до развития признаков печеночно-почечной недостаточности (2—5 сут);

II — выраженная печеночно-почечная недостаточность (2—3 нед);

III — период восстановления (3—6 мес).

3.6. Дифференциальная диагностика отравлений

Пероральное отравление четыреххлористым углеродом дифференцируют с отравлением бледной поганкой, начальный период ингаляционного отравления — с острым респираторным заболеванием, а при развитии желтухи — с эпидемическим гепатитом и другими воспалительными заболеваниями печени и почек.

Лабораторная диагностика осуществляется методом газожидкостной хроматографии.

3.7. Патоморфологические данные

Основная причина смерти больных — острая печеночно-почечная недостаточность и ее осложнения (массивные кровотечения, пневмония).

При патоморфологическом исследовании обнаруживают тяжелые повреждения печени в виде массивных центрлобулярных некрозов и

пигментного цирроза, при ингаляционном отравлении некротические изменения менее выражены. Изменения в почках проявляются картиной выделительного нефроза, гидрорической дистрофией эпителия извитых канальцев. Характерны множественные кровоизлияния под эпикардом, эндокардом, плеврой, слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта.

3.7. Комплексное лечение отравлений четыреххлористым углеродом

1. Методы детоксикации организма — как при отравлениях дихлорэтаном. дихлорэтан.

2. Специфическая терапия проводится в 1—2-е сутки. Вводят 1 – 2 мл 30% раствора а-токоферола внутримышечно каждые 6 ч., 10 мл 5— 10% раствора унитиола каждые 6 ч внутримышечно, 40—60 мл 10% раствора тетацина кальция внутривенно на 500 мл. 5—10% раствора глюкозы.

3. Лечение токсической гепатопатии, нефропатии — подобно лечению при острых отравлениях дихлорэтаном.

IV. ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ТРИХЛОРЭТИЛЕНОМ

Трихлорэтилен (трилен, CHCl-CCl_2) — бесцветная летучая жидкость с ароматическим запахом. Трихлорэтилен быстро всасывается через пищеварительный тракт, дыхательные пути, кожные покровы, метаболизируется с образованием трихлоруксусной кислоты, трихлорэтанола. Выводится с мочой в виде метаболитов, около 20% — через легкие в неизменном виде. Трихлорэтилен оказывает психотропное (наркотическое) действие.

При поступлении трихлорэтилена в желудок отмечаются тошнота, рвота, диарея, психомоторное возбуждение, острый психоз, в тяжелых случаях — кома, гастроэнтерит. Поражения печени и почек обычно не наблюдается.

Возможны нарушения функции сердца — тахикардия, экстрасистолия.

Лабораторная диагностика: определение трихлорэтилена методом газожидкостной хроматографии в крови и в моче; в моче определяют трихлоруксусную кислоту.

Неотложная помощь:

- 1). рекомендуется промывание желудка, прием вазелинового масла; показан форсированный диурез; при развитии комы — гемодиализ, гемосорбция;
- 2). при возбуждении — 10 мг диазепама внутривенно, 2 мл 2,5% раствора аминазина внутримышечно.

V. ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ХЛОРОФОРМОМ

Хлороформ (трихлорметан) оказывает психотропное (наркотическое) гепатотоксическое, нефротоксическое действие. Смертельная доза при приеме внутрь 20 мл, при ингаляции 40 мл. Токсическая концентрация в крови 70—250 мг/л, смертельная — 390 мг/л.

Хлороформ быстро всасывается слизистыми оболочками дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, определяется в крови до 8 ч. Часть хлороформа выводится через легкие в неизменённом виде (около 50—70%), остальная часть депонируется в жировой ткани, мозге, печени, подвергается метаболизму, выделяется с мочой.

При приеме хлороформа внутрь отмечаются раздражение слизистой оболочки полости рта, пищевода, желудка, тошнота, рвота, понос, головокружение, атаксия, заторможенность, иногда психомоторное возбуждение, галлюцинации, затем коматозное состояние. Отмечается нарушение ритма сердечной деятельности с развитием фибрилляции желудочков, снижение артериального давления. На 2—3-и сутки определяются увеличенная и болезненная печень, желтуха, явления токсической нефропатии, печеночно-почечная недостаточность. При ингаляции пострадавший быстро теряет сознание, возможно угнетение дыхания.

Лечение: при приеме внутрь — промывание желудка через зонд 15—20 л воды повторно с введением вазелинового или касторового масла (150—200 мл). Перитонеальный диализ. В первые 6—8 ч проводят гемодиализ или гемосорбцию при выраженной клинике отравления и наличии хлороформа в крови показан форсированный диурез.

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что широкое применение хлорированных углеводов в промышленности и в быту способствуют достаточно частым отравлениям этими соединениями. Учитывая их высокую токсичность профилактика острых отравлений этими ксенобиотиками является весьма актуальной.

Это же относится и к ВС. Частое использование хлорированных углеводов при хозяйственных работах и ремонтных подразделениях способствует возникновению случаев острых отравлений среди личного состава. Активная профилактическая работа в подразделениях, контроль за правильностью хранения ядовитых и сильнодействующих веществ несомненно будут способствовать снижению числа острых отравлений хлорированными углеводородами в ВС, на производстве и в быту.