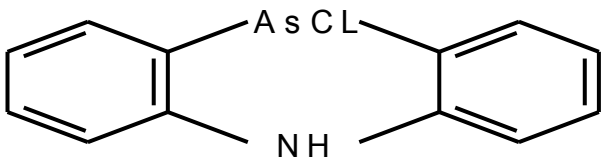
Отравляющие и высокотоксичные вещества раздражающего действия (ирританты)

Раздражающим называется действие химических веществ на окончания чувствительных нервных волокон, разветвляющихся в покровных тканях (**в основном в слизистой глаз и верхних дыхательных путей**), сопровождающееся рядом местных и общих рефлекторных реакций и субъективно воспринимаемое, как неприятное чувство покалывания, жжения, рези, боли и т.д.

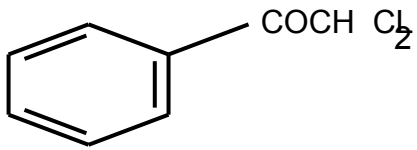
Классификация веществ раздражающего действия

- Ирританты слезоточивого действия, раздражающие преимущественно нервные окончания конъюнктивы глаз (лакриматоры) — хлорацетофенон.
- Ирританты с преимущественным действием на нервные окончания слизистых оболочек носа, верхних дыхательных путей (стерниты) — адамсит и другие мышьяксодержащие органические вещества.
- Ирританты смешанного действия — CS, CR.

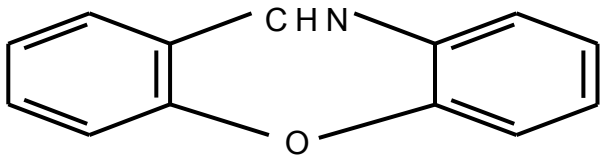
Структура некоторых веществ, обладающих раздражающим действием



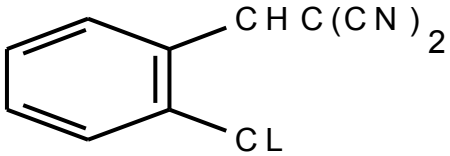
адамсит



хлорацетофенон



дибензоксазепин **(CR)**



хлорбензилиден-
малонодинитрил **(CS)**

Лакриматоры
(вещества слезоточивого действия)

Вещество	CN хлорацетофенон («черемуха»)	CS	CR
Минимальная раздражающая концентрация, мкг/л	0,5	2	0,2
Медианная токсодоза, выводящая из строя, ICt50, мкг мин/л	80	20	5

Хлорацетофенон (CN)

Синтезирован в 1871 г.

- В 60-ые гг. использовался США во Вьетнаме в виде рецептур:

  CNB – (10 % CN; 45 % CCl_4 бензола);

  CNC – (30 % CN; 70 % $CHCl_3$);

  CNS – (24 % CN; 38 % PS; 38 % $CNCl_3$).

- CN входит в состав учебных рецептур многих армий
- Используется как «полицейский газ»

Физико-химические свойства хлорацетофенона

- Бесцветное кристаллическое вещество с запахом цветущей черемухи.
- Термически стабилен, устойчив во внешней среде.
- Боевое состояние – пар или аэрозоль (в холодное время года – только аэрозоль).
- Растворимость в воде плохая. Хорошо растворим в органических растворителях (хлорированных углеводородах, спиртах, эфирах, бензоле), а также в некоторых ОВ (иприте, фосгене, хлорциане).
- Практически не гидролизуется. Гидролиз усиливается при кипячении со спиртовыми растворами щелочей (дегазация).
- Кислород воздуха не окисляет CN.

Стерниты
(чихательные вещества)

Вещество	DM хлорфенарсазин, адамсит	DA дифенил-хлорарсин	DC дифенил-цианарсин
Минимальная раздражающая концентрация, мкг/л	0,1	0,1	0,01
Медианная токсодоза, выводящая из строя, ICt50, мкг мин/л	20	15	25

Адамсит (DM)

- Синтезирован в 1913 г
- В 1918 г. применялся как боевое отравляющее вещество
- Желтое кристаллическое вещество, без запаха.
- Термостабилен, температура плавления 195 ^{0}С, t кип. = 410 ^{0}С. Обладает способностью возгоняться, образуя дым.
- Боевое соединение – аэрозоль.
- Нерастворим в воде, практически не подвергается гидролизу, устойчив во внешней среде.
- Хорошо окисляется до дигидрофенарсазиновой кислоты, не обладающей раздражающим действием. Для дегазации используются перекись водорода, хлорамин, хлорная известь и др., но необходимо предварительно растворить DM в ацетоне.

Вещества смешанного действия

Вещество	CS 2-хлорбензил-малонодинитрил	PS хлорпикрин
Минимальная раздражающая концентрация, мкг/л	2	2
Медианная токсодоза, выводящая из строя, ICt50, мкг мин/л	20	200

Хлорпикрин (PS)

- Синтезирован в 1848 г.
- В 1916 г. применен на поле боя совместно с фосгеном. Применен весьма успешно, так как преодолевал «влажные» противогазы. Появление угольных противогазов обесценило PS как ОВ.
- В настоящее время используется как учебное ОВ (подгонка противогазов), для фумигации почвы, зернохранилищ.

Физико-химические и токсические свойства хлорпикрина

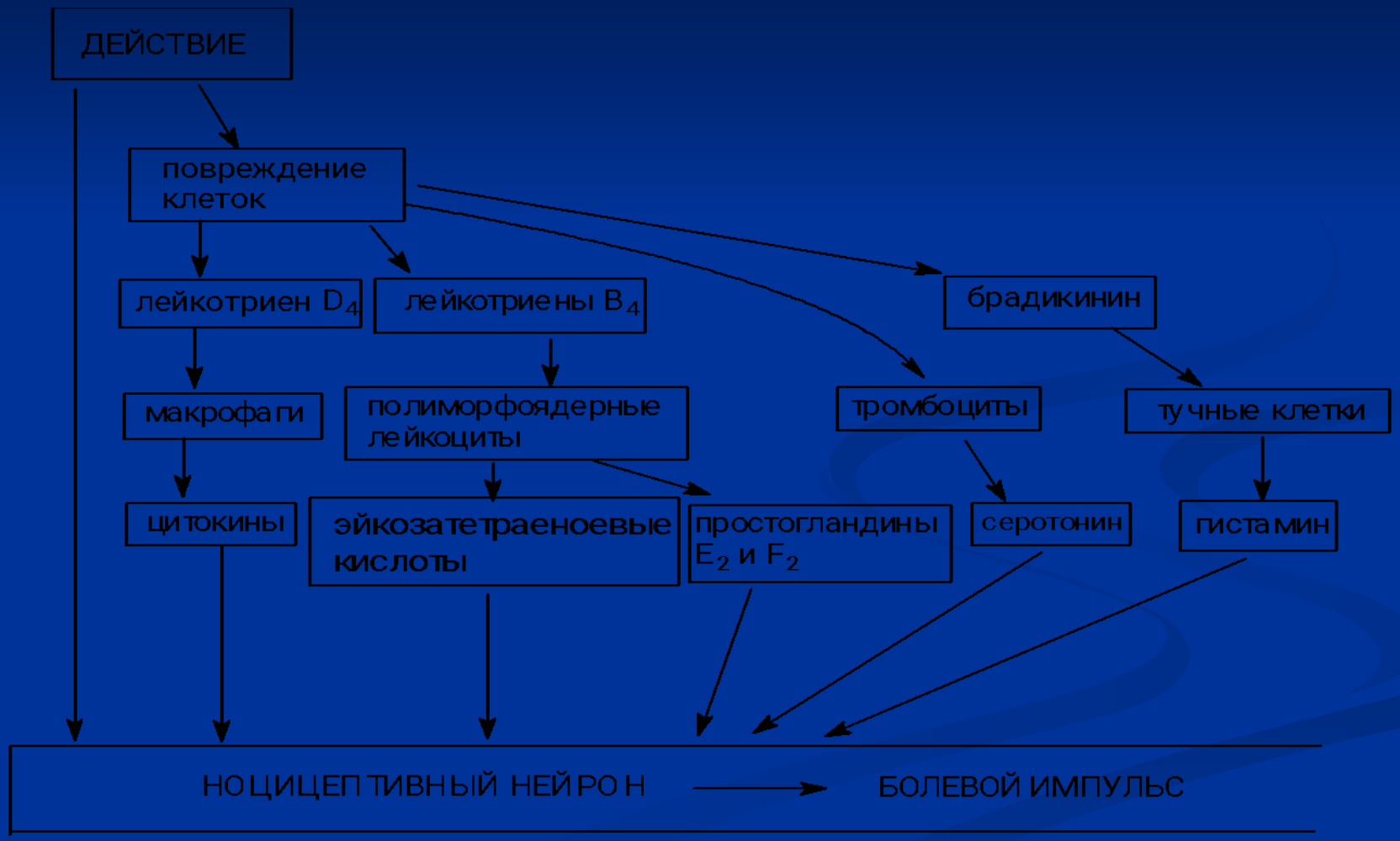
- Бесцветная жидкость, с характерным резким запахом (в слабых концентрациях – запах меда).
- В воде растворяется плохо. Хорошо растворяется в органических растворителях, а также в некоторых ОВ (ФОВ, иприт, дифосген).
- Гидролиз в обычных условиях практически не идет.
- В начальных стадиях интоксикации проявляет свойства лакриматора, затем присоединяется мучительный кашель. При повышении концентрации может развиться рефлекторная тошнота и рвота.
- При длительной экспозиции высоких концентраций проявляется пульмонотоксическое действие с формированием быстро развивающегося токсического отека легких и массивными кровоизлияниями во внутренние органы.

Механизмы действия химических веществ на нервные окончания

- **Прямое действие** (ингибирование SH-групп структурных белков и ферментов; действие на ионные каналы возбудимой мембраны и т.д.), приводящее к нарушению метаболизма в нервных волокнах и их возбуждению.

- **Опосредованное действие**, через активацию процессов образования в покровных тканях брадикинина, простагландинов, серотонина и других биологически активных веществ, которые вторично возбуждают чувствительные окончания волокон.

Схема механизма действия раздражающих веществ на нервные окончания ноцицептивных волокон



Рецепторы глаз и
верхних дыхательных путей

по афферентным волокнам тройничного и языкоглоточного нервов сигнал поступает в их

в вегетативные и двигательные ядра среднего и продолговатого мозга

Формирование клиники : блефароспазма, слезотечения,
ринореи, саливации (вегетативные и двигательные ядра лицевого и глазодвигательного нервов), чихания, кашля (ядро солитарного тракта), замедления сердечной
деятельности и дыхания (двигательные ядра блуждающего нерва, дыхательный, сосудодвигательный

Общие закономерности раздражающего действия

- ОВТВ раздражающего действия вызывают развитие транзиторной токсической реакции.
- Поражение начинается реакцией органа зрения: ощущением жжения в глазах, иногда чувством боли, блефороспазмом, светобоязнью.
- При более сильном поражении присоединяются симптомы раздражения дыхательных путей, ощущение жжения во рту, носоглотке, в груди, ринорея, саливация, диспноэ, кашель.
- В тяжелых случаях может развиться тошнота, рвота, сильный болевой синдром.
- В большинстве случаев эти явления стихают в течение 10 мин после выхода из очага. Однако нередко даже кратковременное воздействие сопровождается сильными головными болями, общим недомоганием, которые могут сохраняться в течение нескольких часов.

Принципы оказания помощи

1. Прекращение дальнейшего поступления

- Использование индивидуальных средств защиты органов дыхания и глаз в зоне заражения.
- Выведение из зоны поражения.

2. Удаление токсиканта

- Промывание глаз и полость рта чистой водой или 2 % водным раствором гидрокарбоната натрия

3. Прерывание болевой импульсации:

- противодымная смесь: хлороформ, этиловый спирт - по 40 мл; эфир - 20 мл, нашатырный спирт - 5 капель; в запаянных ампулах.

  При возникновении симптомов поражения в очаге вскрыть ампулу, и заложить ее под лицевую часть противогаза. Можно последовательно использовать несколько ампул.
- Местные анестетики: закапывание в глаз 1 % раствора дикаина, 2 % раствора новокаина, смазывание слизистой носоглотки 1% раствором новокаина
- Наркотические аналгетики: активаторы опиоидных рецепторов мозга (промедол и др.)

Прерывание эфферентной импульсации

- При выраженных вегетативных реакциях, являющихся следствием перевозбуждения (слезотечение, саливация, тошнота, рвота, бронхоррея, стойкая брадикардия и т.д.), показано применение М-холинолитиков: закапывание в глаза атропина, введение вещества внутримышечно.
- При стойком бронхоспазме с целью оказания первой врачебной помощи возможно назначение:

  - β2-адреномиметиков (алупент: 0,65 мг аэрозоля на ингаляцию и др.),

  - метилксантинов (теофиллин в табл. по 100 - 200 мг).

Токсичные вещества пульмонотоксического действия

Пульмонотоксичность

- **Пульмонотоксичность - это свойство химических веществ, действуя на организм, вызывать структурно-функциональные нарушения со стороны органов дыхания.**

- **Пульмонотоксичность может проявляться как при местном, так и при резорбтивном действии токсикантов**

Пульмонотоксиканты

- Вещества, к которым порог чувствительности органов дыхания существенно ниже, чем других органов и систем, а клиника поражения характеризуется, прежде всего, структурно-функциональными нарушениями со стороны органов дыхания, условно можно отнести к группе пульмонотоксикантов

Химическая классификация пульмонотоксикантов

- Галогены (хлор, фтор).
- Ангидриды кислот (оксиды азота, оксиды серы).
- Аммиак.
- Галогенпроизводные угольной кислоты (фосген, дифосген).
- Галогенированные нитроалканы (хлорпикрин, тетрахлординитроэтан).
- Галогенфториды (трехфтористый хлор).
- Галогенсульфиды (пятифтористая сера).
- Галогенпроизводные непредельных углеводородов (перфтризобутилен).
- Изоцианаты (метилизоцианат)

Производится ежегодно:
хлора - более 10 000 000 тонн
аммиака – более 1 000 000 тонн

Широко используется
в хозяйственной деятельности
более 30 000 химических
соединений

Химические вещества, вовлекаемые в аварию

- Аммиак 20 %
- Кислоты (серная, азотная, соляная) 17 %
- Хлор 10 %
- Хлорорганические соединения 5,4 %
- Аминосоединения 3,2 %
- Алифатические углеводороды 3,2 %
- Циклические углеводороды 3,2 %
- Фосген 1,4 %
- Фтористый водород 1,4 %

Токсичность некоторых СДЯВ для человека

Вещество	Токсодоза		
	Смертельная	Поражающая	Пороговая
Хлор	8 г•мин/м^3	3 г•мин/м^3	0,06 г/м^3
HF	>10 г•мин/м^3	2-5 г•мин/м^3	0,008 г/м^3
HCl	1,9-2,6 г•мин/ м^3 30 мин эксп,	0,15 г/м^3 непереносима	0,015-0,075 г/м^3
PCl_3	~340 г•мин/м^3	0,08-0,15 t ` часы	
Метилизоцианат			0,6 мг/м^3 раздр,
Фосген	5 г•мин/м^3	>0,2 г•мин/м^3	0,004 г/м^3 запах
HCN	2 г•мин/м^3	0,3 г•мин/м^3	0,005 г/м^3 головокружение
Нитрил акриловой кислоты	>12 г•мин/м^3	5 г•мин/м^3	0,04 г/м^3 запах
Толуиленлицианат	>50 г•мин/м^3		0,003 г/м^3 раздр
Окислы азота	36 г•мин/м^3	24 г•мин/м^3	0,12 г/м^3 раздр
Сернистый ангидрид	~63 г•мин/м^3	~18 г•мин/м^3	0,015 г/м^3 запах
Сероуглерод	675 г•мин/м^3	~450 г•мин/м^3	1,5 г/м^3
NH_3	>50 г•мин/м^3	0,4 г/м^3 непереносимо	0,004 г/м^3
НДМГ	4 г/м^3 ~240 мин	5 г•мин/м^3	0,012 г/м^3 запах

Пульмонотоксиканты

- **Ингаляционного действия**

Вызывающие быстрое развитие отёка

Вызывающие медленное развитие отёка

- **Парентерального или энтерального действия**

- гербициды
- триалкилфосфотионаты
- оксиды тяжелых металлов

Патологические процессы, вызываемые пульмонотоксикантами

Острые поражения пульмонотоксикантами, сопровождаются формированием ряда патологических процессов, среди которых основные:

- явление раздражения;
- воспалительные процессы в дыхательных путях (острый ларингит и трахеобронхит);
- воспалительные процессы в паренхиме легких (острая пневмония);
- токсический отек лёгких.

Вещества, вызывающие нарушение функции лёгких при ингаляционном воздействии

	БЫСТРОГО ДЕЙСТВИЯ	МЕДЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ
Сильный прижигающий эффект	Cl_2, Br_2, F_2, трёххлористый фосфор, хлорокись фосфора, HCl, HNO_3, CH_3COOH, изоцианаты	Фосгеноксим
Слабый прижигающий эффект	Хлорид серы Хлорпикрин	Фосген, дифосген
Удушающий и общеядовитый эффект	NO_2, H_2S, CO	SO_2, акрилонитрил, углеводороды
Удушающий и нейротропный эффект	NH_3, сероуглерод	Хлор-, фосфорорганические соединения, углеводороды

Повышают проницаемость эпителия альвеол

сильно:

оксиды азота, Cl_2, Br_2, HCl, HNO_3, CH_3COOH, аэрозоли оксидов Cd, Mn, паракват

слабо:

фосген

Процесс газообмена между воздухом и кровью

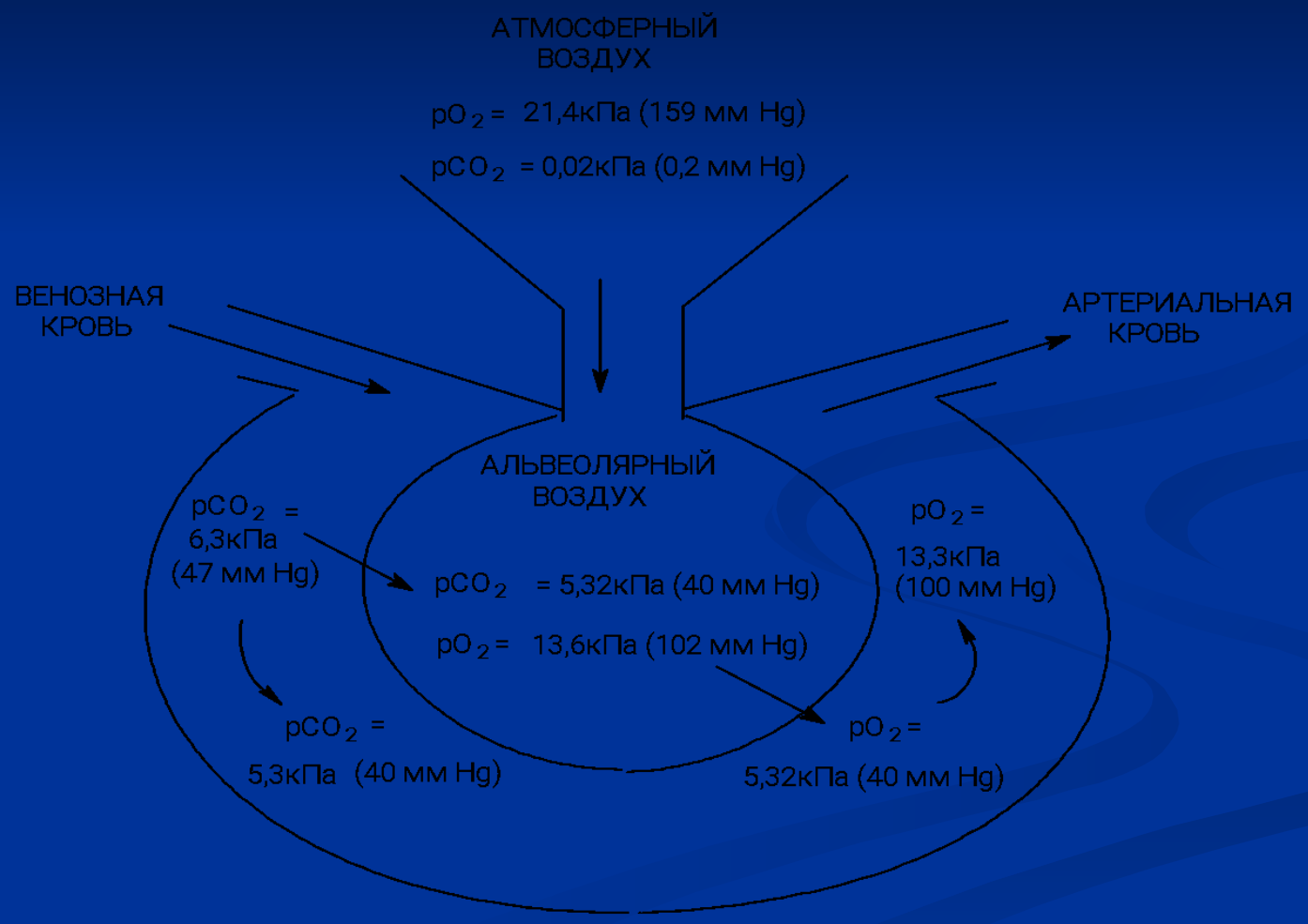


Схема обмена жидкости в легких

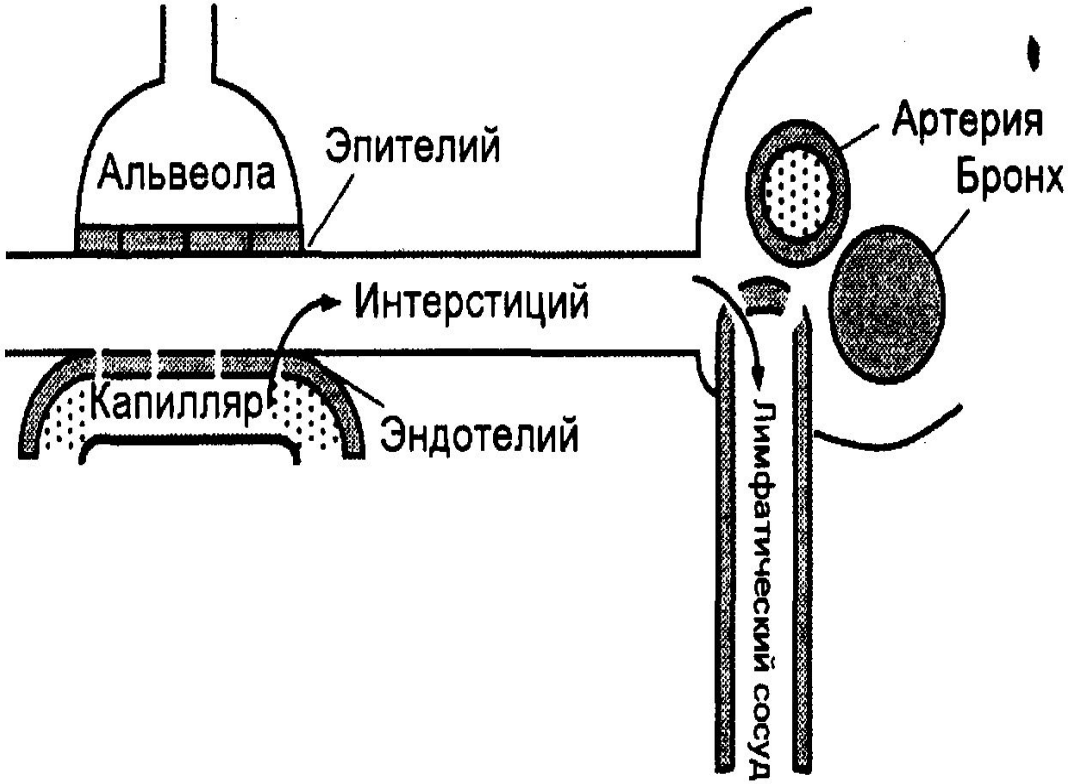


Рис. 14-4. Схема обмена жидкости в легких. Жидкость движется от альвеолярных капилляров через эндотелий в интерстиций на "толстых" сторонах капилляров. Из интерстициального пространства она проникает в терминальные лимфатические сосуды, расположенные в соединительной ткани, окружающей кровеносные сосуды и бронхи

Схема функционирования альвеолярно-капиллярной мембраны

$P_К$ - гидростатическое давление капилляров

$P_И$ - гидростатическое давление интерстиция

$P_А$ - внутриальвеолярное давление

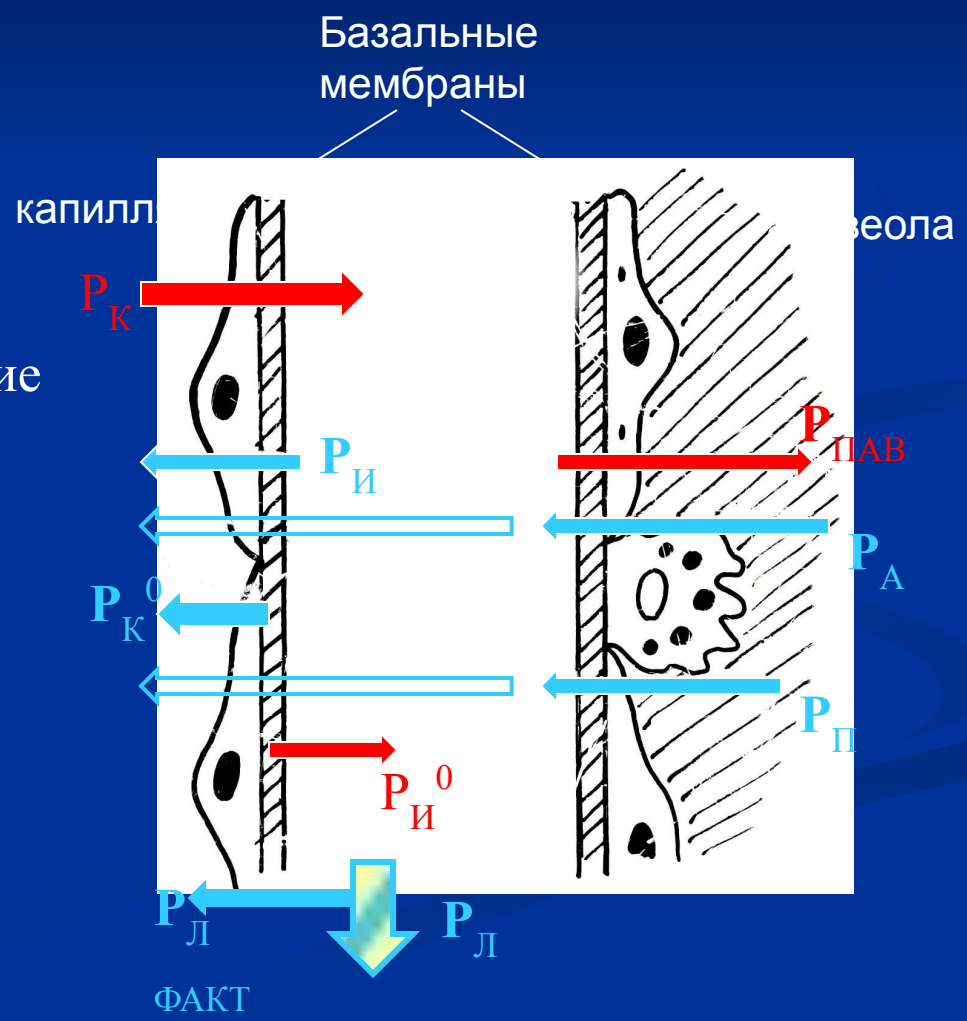
$P_П$ - плевральное давление

$P_{ПАВ}$ - давление за счёт ПАВ

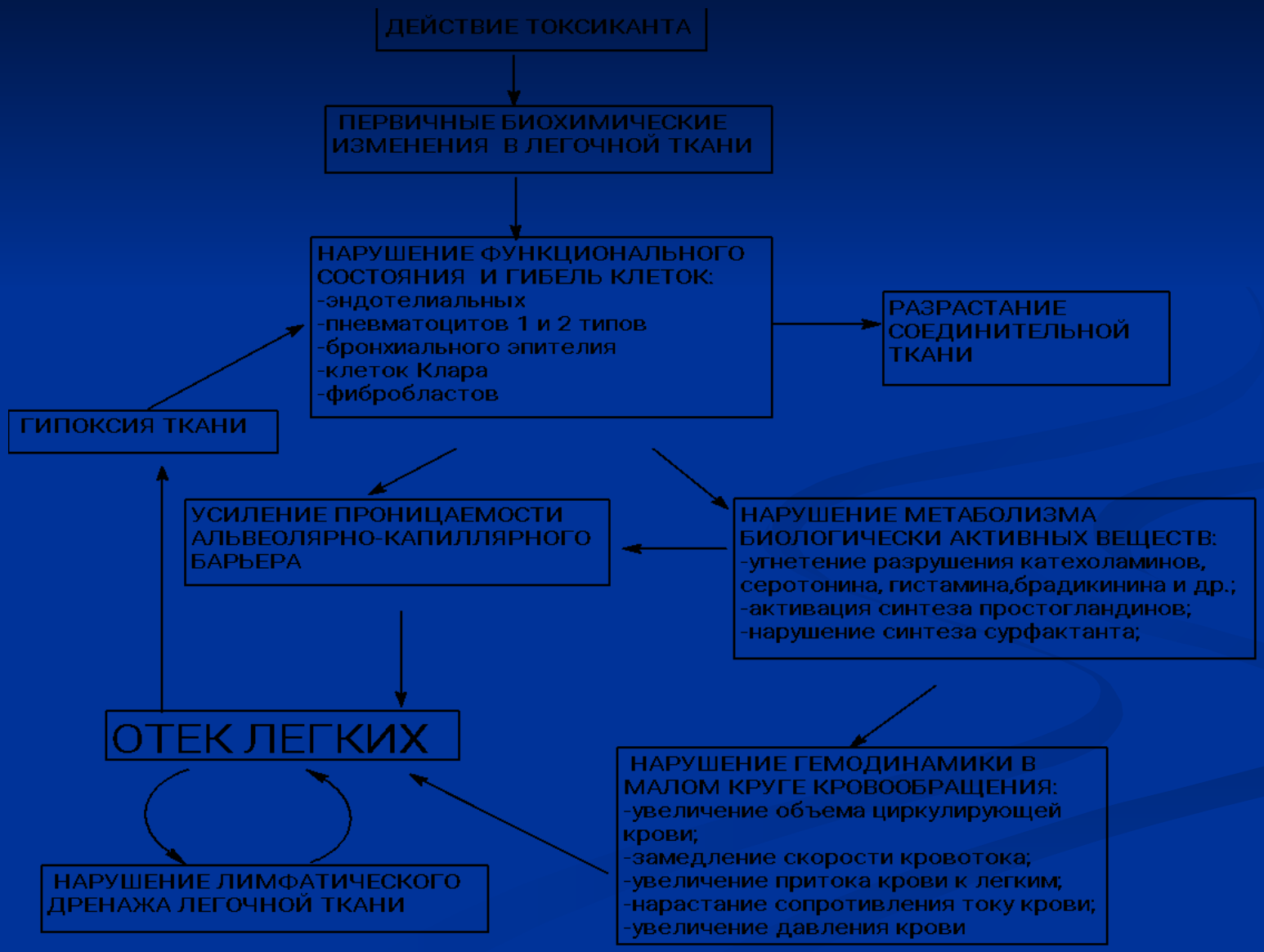
$P_К^0$ - коллоидно-осмотическое давление капилляров

$P_И^0$ - коллоидно-осмотическое давление интерстиция

$P_Л$ - давление лимфооттока (фактически направлено в сторону $\downarrow P_И^0$)



Патогенез токсического отека легких



Механизмы формирования токсического отека легких

Нервно-рефлекторный

Воспалительный

Нейро-гуморальный

ТОКСИЧЕСКИЙ ОТЕК ЛЕГКИХ

Нервно-рефлекторный механизм

Пульмонотоксикант

нервно-рефлекторное действие токсических веществ на рецепторы дыхательных путей

Активация ганглиев симпатической нервной системы

Повышение давления в капиллярах легких

Повышение гидростатического давления

Активация центров и ядер лимбической системы и гипоталамуса, каудального отдела продолговатого мозга и в грудного отделе спинного мозга

нарушение регуляции водного гомеостаза легких, развитие олигурии и увеличение притока крови к легким

Воспалительный механизм

Пульмонотоксикант

- ковалентное связывание вещества с биомолекулами (взаимодействие с **NH-, OH-, SH-**группами белков и липидов) — фосген;
- стимулирование процесса перекисного окисления липидов — хлор, окислы азота, изоцианаты;
- блокирование системы антиоксидантов — окислы азота.

Нарушение функционального состояния и гибель клеток, составляющих АКМ: эндотелиоцитов, альвеолоцитов I и II типа, сурфактанта.

При нарушении функционирования эндотелиоцитов происходит угнетение инактивации норадреналина, серотонина, брадикинина, гистамина, ангиотензина 1, простагландинов E1, E2, F2, а также изменение синтеза простагландина G2.

ГИПОКСИЯ

1. увеличение гидростатического давления;
2. увеличение притока крови к легким;
3. нарушение сопротивления легочных сосудов;
4. нарушение микроциркуляции.

При повреждении альвеолоцитов I типа происходит нарушение пассивной диффузии газов, в первую очередь кислорода, через альвеолярную мембрану. Нарушение функционирования альвеолоцитов II типа приводит к угнетению продукции сурфактанта и альвеолоцитов I типа.

Нарушение сурфактанта

- нарушается выравнивание давления в альвеолах различного диаметра;
- затруднена стабилизация и защита легочной мембраны;
- страдает перераспределение потоков воздуха между альвеолами;
- затрудняется диффузии газов

Нейро-гуморальный механизм

Выход жидкости в интерстиций

↓

Снижение ОЦК**,** раздражение волюморецепторов

↓

Задержка воды и электролитов в организме
(антинатрийуретический рефлекс**)**

↓

Замкнулся **«**порочный круг**»**
за счет объединения всех трех механизмов

Периоды токсического отека легких

РЕФЛЕКТОРНЫЙ

СКРЫТЫЙ

ТОКСИЧЕСКОГО ОТЕКА ЛЕГКИХ

РАЗРЕШЕНИЯ, ОСЛОЖНЕНИЙ И ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ

Рефлекторный период

продолжительность → **Время контакта с токсикантом + 15-20 минут после выхода из зоны поражения**

симптомы → Раздражение органа зрения: ощущение жжения в глазах, боль, блефароспазм, светобоязнь.
Раздражения дыхательных путей: жжение во рту, носоглотке, в груди, ринорея, саливация, диспноэ, кашель.

!!! Клиника ПОЛНОСТЬЮ аналогична поражению веществами раздражающего действия

Скрытый период

продолжительность → **От 30 минут до 24 часов!!!**
В среднем 4-6 часов

жалобы → **Отсутствуют. У курильщиков может быть отвращение к курению.**

симптомы

- **Тахипное в сочетании с брадикардией, индекс Савицкого (дыхание/пульс) снижается до 2,5-2.**
- **Признаки острой эмфиземы легких (уменьшение подвижности нижнего края легких, исчезновение абсолютной сердечной тупости)**
- **Снижение содержания гемоглобина и числа**
- **эритроцитов**

Период токсического отека легких

Фаза интерстициального отека легких

Самочувствие пораженных резко ухудшается, развивается сильнейшая слабость, усиливается инспираторная одышка (до 50–60 в минуту. Сухой кашель При осмотре отмечается вынужденное положение, цианоз кожи и слизистых оболочек. При перкуссии определяются опущение нижних границ легких и неоднородный перкуторный звук.

Фаза альвеолярного отека легких

Стадия синей гипоксии

Кашель с выделением пенистой мокроты (до 1,0–1,5 л в сутки). Температура тела повышается до 38–39 °С. АД снижается до 95/60 мм рт.ст. Выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы. Дыхание пораженных становится шумным, клокочущим. По мере нарастания отека жидкость заполняет не только альвеолы,

но также бронхиолы и бронхи — «утопление на суше».

Максимального развития отек достигает к концу первых суток.

Стадия серой гипоксии

Гипоксия и сгущение крови вызывают замедление кровотока и перераспределение крови. Развиваются расстройства гемодинамики. К дыхательной присоединяется циркуляторная гипоксия. При этом появляются клинические признаки коллапса:

ухудшение общего состояния, падение АД до 50 мм рт.ст., нитевидный пульс. Пораженные заторможены, хотя до конца сохраняют сознание, черты лица заострены. Кожа у пораженного становится пепельно-серого цвета, тело покрыто липким потом.

ПЕРИОД РАЗРЕШЕНИЯ, ОСЛОЖНЕНИЙ И ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ

Наступает при благоприятном течении ТОЛ с 3–4-х суток отека, а к 6–7-м суткам — относительное выздоровление. Осложнения ТОЛ: тромбоэмболия, пневмония, которая может явиться причиной смерти на 8–15-е сутки. Последствия ТОЛ: пневмосклероз, бронхоэктазии, эмфизема легких, облитерирующий бронхиолит и бронхит.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- каждого пораженного вне зависимости от его состояния следует рассматривать как носилочного больного;

- на всех этапах эвакуации и в пути должно быть обеспечено согревание пострадавшего;

- эвакуацию пораженных производить до истечения суток после поражения (скрытый период), при развитии отека легких пораженных считать нетранспортабельными;

- при подозрении на загрязнение токсико-химическими веществами (ТХВ) пульмонотоксического действия подвергать обсервации на одни сутки;

- пораженных необходимо эвакуировать на тот этап медицинской эвакуации, где им будет оказана исчерпывающая.

Антидотов при поражении пульмонотоксикантами не существует

1) введение глюкокортикоидов ингаляционно и внутривенно, начиная со скрытого периода на протяжении всего курса лечения ТОЛ:

- преднизолон внутривенно каждые 3–4 ч до 1,0–1,2 г в сутки;
- беклометазон по 4–5 ингаляций дозированного аэрозоля каждые 10 мин;

2) уменьшение объема циркулирующей крови:

- введение фуросемида внутривенно

3) введение антиоксидантов:

- аскорбиновая кислота внутрь по 2–3 г на прием, повторно через 3–4 ч;
- оксиметацилглютаминовая кислота;
- ретинол витамин Е;

4) устранение метаболического ацидоза: натрия гидрокарбонат внутривенно.

5) Устранение гипоксии:

– обеспечение покоя, согревание;
– ингаляции 40–60% кислородно-воздушной смесью с противовспенивающими препаратами (синяя гипоксия);
– ингаляции карбогена (серая гипоксия);
– искусственная вентиляция легких (ИВЛ)

Поддержание деятельности сердечно-сосудистой сист

- сердечные гликозиды
- прессорные амины
- восполнение ОЦК

Профилактика и лечение осложнений:

- предупреждение инфекционных заболеваний (антибиотики);
  предупреждение тромбоэмболии

Лекция окончена

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ