

А. А. Бова¹, Ю. М. Громова¹, П. В. Криушев¹, Ю. С. Лысый²,
В. Л. Александрович², А. И. Демидов²

ПОРАЖЕНИЯ ОТРАВЛЯЮЩИМИ ВЕЩЕСТВАМИ НЕРВНО-ПАРАЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОТРАВЛЕНИЯ. Сообщение 1

Кафедра военно-полевой терапии Военно-медицинского института
в УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹
ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический
медицинский центр ВС РБ»²

Наблюдения за военными конфликтами и локальными войнами последних десятилетий показывают нам, что понятие «химическое оружие» еще не вычеркнуто из военного лексикона различных стран, несмотря на конвенцию о его запрещении. В последние десятилетия известны случаи применения иприта, зарина, табуна и VX в г. Халабаджа (Ирак), зарина – в Токио (Япония) в 1995 г. и в Сирии в 2013, 2017 гг., инциденты с веществами семейства «Новичок» в 2018 и 2020 гг., известны случаи применения войсками ВСУ гранат с отравляющими веществами (хлор, аммиак). Не исключено применение в диверсионных целях или в рамках вооруженного конфликта фосфорорганических соединений (ФОС), как наиболее эффективной группы отравляющих веществ [1].

Ключевые слова: химическое оружие, отравляющие вещества, фосфорорганические соединения.

A. A. Bova, Y. M. Gromowa, P. W. Kriushev, U. S. Lysyi,
V. L. Aleksandrovih, A. I. Demidov

NERVE AGENTS OF NERVE ACTION

Observations of military conflicts and local wars of recent decades show us that the concept of «chemical weapons» has not yet been deleted from the military lexicon of various countries, despite the convention on its prohibition. In recent decades, there have been cases of the use of mustard gas, sarin, tabun and VX in Halabaja (Iraq), sarin in Tokyo (Japan) in 1995 and in Syria in 2013, 2017, incidents with substances of the Novichok group in 2018 and 2020, there are cases of the use of grenades with toxic substances by the Armed Forces of Ukraine substances (chlorine, ammonia). The use of organophosphorus compounds as the most effective group of toxic substances for sabotage purposes or as part of an armed conflict is not excluded.

They form fast-acting, persistent, deadly foci with a high specific gravity of extremely severe patients with an unfavorable prognosis. Knowledge of the clinical manifestations of damage by toxic chemicals belonging to the FOV group, principles of medical care.

Key words: chemical weapons, poisonous substances, organophosphorus compounds.

Один из наиболее смертоносных классов боевых отравляющих веществ – нервно-паралитический. Такие вещества обозначаются общепринятыми кодами НАТО в виде аббревиатуры из одной или двух букв. Наиболее известными представителями являются GA (табун), GB (зарин), GD (зоман) и VX. Буквой «G» обозначаются те вещества, которые были созданы в Германии, а VX был получен в Великобритании во время Второй мировой войны [3].

Отравляющие вещества нервно-паралитического действия относятся к группе нейротоксикантов. Нейротоксиканты – вещества, для которых порог чувствительности всей нервной системы или отдельных её гистологических и анатомических образований существенно ниже, чем других органов и тканей. Они способны, действуя на организм, вызывать нарушения структуры и/или функции нервной системы; способность химических веществ немеханическим путем

нарушать процессы генерации, проведения и передачи нервного импульса [1].

Вещества, обладающие прямым нейротоксическим действием, могут быть разделены по преимущественному действию на звенья электрогенеза. Исходя из последовательности процессов проведения нервного импульса в нейронных сетях, принципиально можно выделить два ведущих механизма действия нейротоксикантов на звенья электрогенеза:

- нарушение процессов генерации и проведения нервного импульса по волокну;
- нарушение синаптической передачи.

По действию нейротоксикантов на нервную систему выделяют две группы веществ:

1. Вещества, вызывающие функциональные нарушения со стороны центрального и периферического отделов нервной системы. Вещества этой группы не вызывают видимых деструктивных процессов в тканях нервной системы даже при тяжелых отравлениях:

– ингибиторы ионных каналов – вещества, нарушающие проницаемость Na-каналов электровозбудимой мембраны;

– неэлектролиты – вещества, нарушающие ионную проницаемость за счет стабилизации липидного слоя мембран;

– синаптические яды – вещества, избирательно нарушающие механизмы синаптической передачи.

2. Вещества, вызывающие прямое органическое повреждение нервной ткани – демиелинизирующие агенты (вещества цитотоксического действия, избирательно повреждающие миелиновый слой нервных стволов и проводящих путей).

Ингибиторы ионных каналов – вещества, нарушающие регуляцию проницаемости каналов, а следовательно, делающие невозможным чередование фаз поляризации-деполяризации мембраны нейрона. К ингибиторам ионных каналов относят, например, одни из самых токсичных веществ: тетродотоксин (яд рыбы фугу) и батрахотоксин (яд колумбийской лягушки). Например, тетродотоксин встраивается в наружное отверстие Na-канала и делает лавинообразный ток ионов натрия внутрь клетки невозможным и, следовательно, невозможной деполяризацию мембраны. Батрахотоксин, наоборот, открывает полностью обе створки ворот Na-канала и не дает им закрыться; в результате происходит стойкая деполяризация мембраны, и проведение импульса становится невозможным [4].

Основной механизм неэлектролитного действия – мембраностабилизирующий эффект. Обладая выраженной липофильностью, неэлектролиты насыщают липидный слой мембраны нейрона и тем самым нарушают ионную проницаемость вплоть до полного прекращения электрогенеза. Это проявляется в дозозависимом угнетении активности ЦНС. Когда данный процесс развивается в нейронах, регулирующих витальные функции (дыхательный и сосудодвигательный центр), наступает центральное угнетение дыхания, что приводит к гипоксии, которая и может быть причиной смерти. По химическому строению в неэлектролиты входят вещества из различных групп:

– предельные углеводороды (бензин, керосин, природный газ и др.);

– спирты (метанол, этанол, пропанол, этиленгликоль и др.);

– галогенированные (хлорированные) углеводороды (дихлорэтан, фреоны и др.);

– непредельные углеводороды (ацетон).

Неэлектролиты обладают рядом общих свойств:

– не растворяются в воде или их водные растворы не проводят электрический ток – т.е. являются неэлектролитами;

– обладают высокой растворимостью в жирах и, следовательно, липидах биомембран;

– при поступлении в организм проявляют свойства наркотиков – вызывают угнетение ЦНС, что проявляется выключением сознания вплоть до комы (так называемое неэлектролитное действие);

– неэлектролитное действие носит дозозависимый характер: чем больше доза неэлектролита, тем глубже угнетение ЦНС (в зависимости от тяжести отравления развиваются сонливость–оглушение–сопор–кома).

Изучение связи токсичности со структурой вещества позволило сформулировать правило Ричардсона, устанавливающее, что в гомологичных рядах седативное действие возрастает с увеличением числа атомов углерода – от низших членов ряда к высшим. Так, например, в ряду метанол-этанол-пропанол наибольшим седативным (неэлектролитным) действием обладает пропанол [8].

Синаптические яды – вещества, избирательно нарушающие механизмы синаптической передачи (табл. 1). Механизмы действия синаптических ядов принципиально можно разделить на два варианта: усиление активности синапса или снижение его активности вплоть до полной блокады проведения.

Таблица 1. Классификация синаптических ядов

Группы синаптических ядов	Синаптический эффект	Примеры веществ
Ингибиторы синтеза (ресинтеза) медиатора	Литический: истощение запасов медиатора	Гидразины
Ингибиторы аксонального транспорта	Литический: истощение запасов медиатора	Колхицин
Пресинаптические блокаторы высвобождения медиатора	Литический	Ботулотоксин Тетанотоксин
Прямые агонисты (миметики)	Прямой миметический	Никотин, мускарин, барбитураты, бензодиазепины
Прямые антагонисты (лителики)	Прямой литический	Атропин, ВЗ, кураре, стрихнин
Ингибиторы синаптических ферментов (непрямые агонисты)	Непрямой миметический	Фосфоорганические соединения
Ингибиторы обратного захвата медиатора	Литический: истощение запасов медиатора	Диэтиламид лизергиновой кислоты (LSD)

Демиелинизирующие агенты – вещества, вызывающие деструкцию миелиновой оболочки нервных волокон. В результате их действия сальтоторное проведение по волокну становится невозможным. К таким веществам относят, например, некоторые тяжелые металлы и их органические соединения. Процесс демиелинизации достаточно растянут во времени; даже острые тяжелые отравления такими агентами не сопровождаются быстрым развитием клинических расстройств.

В зависимости от эффекта острого нейротоксического действия нейротоксиканты могут быть условно сгруппированы следующим образом:

- вещества, нарушающие регуляцию двигательной активности;
- психодислептики – вещества, вызывающие психические расстройства;
- физиканты – вещества, вызывающие преимущественно нарушения вегетативных функций.

Выделяют следующие группы веществ, нарушающих двигательную активность (табл. 2):

Таблица 2. Классификация веществ, нарушающих двигательную активность (нервно-паралитического действия)

Тактические группы	Группы (классы) веществ, нарушающих двигательную активность			Примеры веществ
Смертельного действия	Конвульсанты (судорожные агенты)	Действуют на холинергическую систему	Ингибиторы холинэстеразы	ФОС
			Прямые Н-холиномиметики	Никотин
		Действуют на ГАМК-эргическую систему	Ингибиторы синтеза ГАМК	Гидразины
			Блокаторы пресинаптического высвобождения ГАМК	Тетанотоксин
			ГАМК-лителики	Норборнан
	Действуют на глицинэргические структуры	Антагонисты глициновых рецепторов	Стрихнин	
		Действуют на систему возбуждающих аминокислот (глутамат, аспартат)	Агонисты NMDA-рецепторов	Каиновая кислота
	Вещества паралитического действия	Действуют на холинергическую систему	Блокаторы пресинаптического высвобождения ацетилхолина	Ботулотоксин
			Прямые Н-холинолитики	Кураре
		Ингибиторы Na-каналов	Блокаторы каналов	Тетродотоксин Сакситоксин
Ингибиторы ионных ворот			Батрахотоксин	
Временно выводящие из строя	Треморогены		Оксотреморин	
	Имобилизаны		Производные фентанилов: суфентанил, карфентанил, лофентанил	

ГАМК – γ -аминомасляная кислота.

– конвульсанты (судорожные агенты) – способны вызвать судорожный синдром;

– треморогены – нарушают слитность двигательного акта в результате тремора (дрожания);

– вещества паралитического действия – в токсических дозах приводят к полной утрате нервно-мышечного проведения, что проявляется параличом различных групп мышц;

– иммобилизаторы – специальные производные общих анестетиков, вызывают диссоциацию активности различных зон коры, что субъективно воспринимается, как «утрата схемы тела», и целенаправленная двигательная активность становится невозможной.

По скорости формирования токсического процесса различают ОВТВ нервно-паралитического действия:

1. Быстрого действия (скрытый период – минуты): ФОВ, карбаматы, сакситоксин, тетродотоксин, гидразины.

2. Замедленного действия (скрытый период часы-сутки): ботулотоксин, тетанотоксин.

Психодислептики (психотомиметики) специфически изменяют психические функции, что приводит к утрате адекватности психического реагирования, то есть формируются состояния, подобные психотическому [3].

Среди известных к настоящему времени физикантов, способных вызвать массовые поражения населения, можно условно выделить следующие группы:

– эметики – вещества, вызывающие рвоту;

– диарейные агенты;

– вещества, нарушающие регуляцию сосудистого тонуса (вызывающие коллапс).

Вегетативные нарушения сопровождают острые отравления практически любым нейротоксикантом. Например, для классических судорожных агентов, какими являются ФОС, характерно развитие тяжелейшего вегетативного холинотомического синдрома, который существенно усугубляет гипоксию. Клиническая картина отравлений психотомиметиками складывается из центрального психодислептического действия и периферического вегетативного синдрома. Так, для атропина характерен вегетативный холинолитический синдром, который может быть причиной критических состояний (гипертермии, тяжелых нарушений сердечного ритма) [8].

Отравляющие вещества судорожного действия – ингибиторы холинэстеразы (фосфорорганические отравляющие вещества, карбаматы)

Из всех этапов передачи нервного импульса в холинэргическом синапсе наиболее уязвимыми для действия высокотоксичных веществ

служат этапы выделения ацетилхолина в синаптическую щель, его взаимодействия с холинорецепторами и разрушения ацетилхолинэстеразой. Перевозбуждение центральных холинэргических механизмов приводит к развитию судорожного синдрома. Наибольшей активностью в этом плане обладают ингибиторы ацетилхолинэстеразы, способные проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). К таким веществам относят органические соединения 5-валентного фосфора – фосфорорганические соединения.

ФОВ являются частью широко распространенных в природе, промышленности, сельском хозяйстве, медицине, быту фосфорорганических соединений. В общебиологическом плане они являются составной частью мембраны клетки (нуклеиновые кислоты, фосфолипиды, фосфопротеиды). Большой набор инсектицидов, использующихся в мирное время, также по своей химической природе является ФОС, его обозначают как ФОИ (хлорофос, карбофос, метафос, тиофос, меркаптофос). Лекарственные ФОС (фосфакол, пирофос, нибуфин и др.) имеют единый механизм действия с боевыми отравляющими веществами, также как ФОИ и другие ФОВ. Различают ОВТВ преимущественно судорожного действия – прежде всего ФОВ, карбаматы; ОВТВ паралитического действия – ботулотоксин, сакситоксин, тетродотоксин (схема 1).

Отравления ФОС по данным токсикологического центра БСМП г. Минска ежегодно составляют от 1 до 2% в структуре острых отравлений: в 2021 г. количество отравлений ФОС в Республике Беларусь среди взрослых составило 7 (из них 1 – со смертельным исходом), среди детей – 3. Знание механизмов, клиники, развивающейся при отравлениях ФОВ, принципов терапии и, особенно, неотложной медицинской помощи необходимо и для мирного времени [6].

В военное время ФОВ – табельное боевое отравляющее вещество номер один. С 1980 по 1990 годы также резко возросла токсикомания ФОС.

История создания

Впервые ФОС были синтезированы французским химиком Луи-Жак Тенаром в 1846 г. Значительный вклад в изучение этих соединений внес профессор Казанского университета Александр Ерминингельдович Арбузов. Высокую биологическую активность ФОС впервые отметили в 1932 г. приват-доцент Берлинского университета Вальтер Ланге и его ученица Г. Крюгер. Они установили, что вдыхание паров эфиров монофторфосфорной кислоты даже

Классификация фосфорорганических соединений



Схема 1

в малых концентрациях быстро приводит к приступам удушья, нарушению зрения и помрачению сознания. Дальнейшие исследования ФОС в Германии стали проводить под руководством Герхарда Шрадера, сотрудника концерна «I. G. Farbenindustrie», который занимался разработкой новых типов инсектицидов. Была выделена группа высокотоксичных веществ: табун, зарин, зоман, которые массово производились в виде боеприпасов в строжайшей секретности. С 1942 г. до конца Второй мировой войны было изготовлено около 10 000 т табуна и зарина. В конце войны все германские промышленные и научные архивы, касающиеся разработки ФОВ, попали в руки союзников.

Новое поколение ФОВ – VX (Ви-газы) или «яды Таммелина» – было впервые синтезировано и изучено химиком Таммелином в Шведском исследовательском институте национальной обороны в середине 1950-х годов. Эта группа ФОВ отличается высокой токсичностью, стойкостью, способностью легко преодолевать кожные барьеры [7, 1].

В период с начала 1970-х по начало 1990-х годов в СССР и ряде стран НАТО в качестве БОВ разрабатывались вещества семейства фторфосфорорганических производных ацетамидина или гуанидина. Они приобрели широкую известность после отравления в Великобритании в марте 2018 г. бывшего агента ГРУ Сергея Скрипаля и его дочери Юлии, и затем отравления российского оппозиционера Алексея Навального в августе 2020 г. Информация о токсических свойствах веществ данной группы противоречива: по одним данным, вещества группы «Новичок» в 5–10 раз более ядовиты, чем VX, по другим – их боевая активность, как и способность проникать в организм человека через кожные покровы существенно уступает VX [9].

Физико-химические свойства

По химическому строению все вещества данной группы являются органическими соединениями, производными кислот фосфора. Большинство ФОС в нормальных условиях – бесцветные жидкости, обладают слабым фруктовым запахом. Основные боевые ФОВ – зарин, зоман, VX – хорошо растворяются в жирах, липоидах, органических растворителях (дихлорэтане, бензине, спирте), легко резорбируются через кожу, особенно VX. Более высокую токсичность VX-газов объясняют структурным сходством с ацетилхолином.

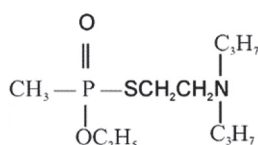
Среди реакций, в которые могут вступать ФОС, особое значение имеют фосфорилирование, гидролиз и окисление. Эти реакции обуславливают механизм токсического действия, биотрансформацию этих токсикантов в организме, а также некоторые принципы дегазации и антидотной терапии.

ФОС фосфорилируют аминокислоты. В организме фосфорилированные таким образом ферменты теряют свою активность. Основу механизма токсического действия ФОС составляет фосфорилирование холинэстеразы на постсинаптической мембране холинергических синапсов нервной системы.

Все ФОС хорошо подвергаются гидролизу с образованием нетоксичных продуктов. Данная реакция значительно ускоряется в присутствии щелочей, поэтому для дегазации этих ОВ используют растворы, содержащие щелочи (KOH, NaOH) [7].

Некоторые ФОС подвержены процессу летального синтеза. Биоокисление ферментами печени тионовых соединений (фосфотионатов) ведет к образованию более токсичных веществ – токсификация ксенобиотика. Примером такого летального синтеза может служить превращение в организме паратиона в высокотоксичный параоксон [8].

Ви-газы (VX) объединяют ряд веществ, близких по химическому строению, и имеют химическое название фосфорилтиохолины, фосфорилхолины. Это янтарного цвета жидкости, напоминающие машинное сало с температурой кипения 300 °С, плохо растворимые в воде, но хорошо растворимые в органических растворителях (в горючих и смазочных материалах), впитываются в лакокрасочные покрытия и резинотехнические изделия. Летучесть незначительна. Пары в 9,2 раза тяжелее воздуха. По токсичности фосфорилтиохолины значительно превосходят зарин и зоман, особенно при попадании на кожу. Стойкость на местности летом от нескольких часов до нескольких недель, зимой – от 1 до 16 недель. На местности образуют стойкий быстродействующий очаг при ингаляционном поражении и замедленного действия – при поражении через кожу. Дегазируются хлорсодержащими дегазаторами [2].



Сравнительная токсичность ФОВ представлена в табл. 3.

Таблица 3. Сравнительная токсичность ФОВ

ФОВ	Поражение через органы дыхания LCt ₅₀ , мг·мин/л	Поражение через кожу LD ₅₀ , мг/чел.
Зарин	0,10	1480
Зоман	0,05	100
VX	0,01	7

Токсикокинетика

ФОВ могут проникать в организм через кожу, желудочно-кишечный тракт, ингаляционно. При применении ФОВ в виде аэрозоля основной путь поступления – ингаляционный, но возможно попадание яда в организм через кожу и слизистые оболочки. Следовательно, в очаге поражения должны применять не только фильтрующий противогаз, но и средства защиты кожи.

Способность яда быстро проникать через ГЭБ, распределяться в организме в жирах во многом определяет характер и выраженность клинических нарушений нервной системы.

Токсикодинамика

Патогенетические аспекты интоксикации фосфорорганическими соединениями представлены на схеме 2.

Основные механизмы токсического действия ФОВ:

1. Антихолинэстеразное действие:
 - конкурентное необратимое угнетение активности холинэстеразы;
 - старение холинэстеразы – необратимые конформационные изменения белковой молекулы.
2. Холинергическое неантихолинэстеразное действие:
 - прямое холиномиметическое действие (преимущественно на М-холинорецепторы);
 - холиносенсибилизирующее действие – повышение чувствительности преимущественно М-холинорецепторов к ацетилхолину;
 - холинолитическое действие (преимущественно для Н-холинорецепторов).
3. Нехолинергическое действие:
 - нарушение межмедиаторного баланса, приводящее к нарушениям в нехолинергических медиаторных системах мозга;
 - опосредованное мембранотоксическое действие;
 - иммуносупрессивное действие.

Антихолинэстеразное действие ФОВ основано на их способности фосфорилировать аминокислоту серин, входящую в активный центр холинэстеразы холинергических синапсов. Сродство ФОВ к холинэстеразе необычайно высоко. При взаимодействии ФОВ с холинэстеразой на I стадии образуется фермент-ингибиторный комплекс (фермент-ФОВ). При этом каталитическая активность фермента теряется. В последующем происходит фосфорилирование фермента. Образовавшийся комплекс отличается высокой прочностью: дефосфорилирование происходит очень медленно. Инактивация холинэстеразы более выражена у VX. В процессе ингибирования холинэстеразы ФОВ возможность реактивации фермента убывает пропорционально времени угнетения. Этот процесс называют старением холинэстеразы. Считают, что в процессе старения происходят конформационные изменения молекулы фермента, исключающие как спонтанную, так и индуцированную реактивацию фермента. Активность восстанавливается пропорционально ресинтезу фермента de-novo. Поэтому реактиваторы холинэстеразы применимы в первые сутки интоксикации [8].

Холинергические неантихолинэстеразные эффекты могут быть связаны со способностью ФОВ фосфорилировать активные участки холинорецептора, так как и ацетилхолинэстераза, и холинорецепторы взаимодействуют с одним и тем же субстратом – ацетилхолином. Холинорецепторы, как и ацетилхолинэстераза, могут



Схема 2

стать мишенью для ФОС. В соответствии с общепринятыми представлениями, вариантами неантихолинэстеразного действия ФОС считают холиносенсибилизирующее, -миметическое и -литическое действие. Считают, что прямое холиномиметическое действие характерно для М-холинорецепторов. Холиносенсибилизирующее действие – повышение чувствительности М-холинорецепторов к ацетилхолину – также приводит к холиномиметическому действию. Холинолитическое действие считают характерным для нервно-мышечной передачи, то есть для Н-холинорецепторов. Между холиномиметическим и холинолитическим действием ФОС на рецепторы противоречие кажущееся. Образно можно сравнить рецептор с клавишей. Однако рецептор – клавиша пианино, а не клавиша органа. Длительное «давление» на клавишу не дает длительного звучания, звук постепенно гаснет, но рецептор остается оккупированным и не способен отвечать на действие ацетилхолина. Миметическое действие сменяется литическим [8].

Дисфункция холинергических нейромедиаторных систем, несомненно, – основа патогенетических нарушений, сопровождающих интоксикацию антихолинэстеразными ядами. Однако при воздействии ингибиторов холинэстеразы наблюдают значительные изменения в нехолинергических медиаторных системах. Эти изменения возникают как результат нарушения межмедиаторного баланса, прежде всего, в ЦНС. Воздействие ФОС сопровождается нарушениями содержания в мозге норадреналина, дофа-

мина, серотонина, нейромедиаторных аминокислот, ГАМК, нейропептидов.

ФОС изменяют активность ряда ферментов: трипсина, тромбина, липазы, альдолазы, нейротоксической эстеразы, аденозинтрифосфатазы и др. Интоксикация ФОС сопровождается усилением перекисного окисления липидов мембран, что обуславливает опосредованное (непрямое) мембранотоксическое действие антихолинэстеразных ядов.

Отравления ФОС нередко сопровождаются инфекционными осложнениями: пневмониями, ангинами, острыми респираторными заболеваниями, бронхитами и т.д. Это свидетельствует о выраженном угнетении иммунитета. Возможной причиной этого служит ингибирование эстераз иммунокомпетентных клеток.

Итак, анализ механизмов токсического действия антихолинэстеразных ядов показывает, что основным механизмом, безусловно, служит ингибирование ацетилхолинэстеразы синапсов. По мере ингибирования активности ацетилхолинэстеразы во всех холинергических синапсах начинает накапливаться ацетилхолин. Это приводит к возбуждению постсинаптических М- и Н-холинергических структур. Соответственно, выделяют мускарино- и никотиноподобное действие ФОС. При этом М-холиномиметическое действие определяется преимущественно антихолинэстеразным эффектом ядов (непрямое холиномиметическое действие), а Н-холиномиметическое – сенсibilизацией Н-холинорецепторов. Однако при купировании проявлений

острейшего и острого периодов интоксикации все большее значение приобретают нарушения структуры биологических мембран, изменения межмедиаторных взаимоотношений. Учет перечисленных изменений необходим для совершенствования методов профилактики и лечения острых поражений антихолинэстеразными ядами [8].

Механизмы, лежащие в основе развития симптомов острого поражения ФОВ, представлены в табл. 4.

ного состояния холинергических систем («интоксикация эндогенным ацетилхолином»). Клинические проявления отравления зависят от дозы ФОС и, следовательно, степени тяжести отравления. При легких отравлениях возникают лишь некоторые изменения психических функций: эмоциональная неустойчивость, беспокойство, возбуждение, тремор. При тяжелых отравлениях развиваются генерализованные клонико-тонические судороги на фоне полного угнетения сознания – комы. Судороги при интоксикации

Таблица 4. Признаки острого поражения ФОВ и механизмы их развития

Анатомическое образование	Развивающиеся эффекты
МЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ	
<i>Воздействие на мускариночувствительные синапсы</i>	
Зрачок	Миоз, иногда максимальный (размер с «булавочную головку»), анизокория
Цилиарное тело	Боль в области глаз, нарушение даль него зрения (спазм аккомодации)
Слизистая оболочка носа	Гиперемия, ринорея
Дыхательные пути (слизистая оболочка, гладкомышечные волокна)	Затруднение дыхания, кашель, бронхоспазм, усиление секреции бронхиальных желез
Кожа	Локальное усиление потоотделения, пилоэрекция
Желудочно-кишечный тракт (слизистая оболочка, гладкомышечные во локна)	Тошнота, рвота
РЕЗОРБТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ	
<i>1. Воздействие на периферические мускариночувствительные синапсы</i>	
Дыхательные пути	Нарушение дыхания с затрудненным выдохом (как следствие бронхоспазма и повышенной секреции бронхи альных желез), диспноэ, боли в груди, кашель, отек легких
Желудочно-кишечный тракт	Анорексия, тошнота, рвота, схваткообразные боли в животе, боли в эпи гастриты, понос, тенезмы, непроизвольная дефекация
Потовые железы	Усиленное потоотделение
Слюнные железы	Слюнотечение
Сердце	Брадикардия
Зрачок	Миоз, анизокория
Цилиарное тело	Нарушение зрения, боли в области Глаз
Мочевой пузырь	Непроизвольное мочеиспускание
<i>2. Воздействие на периферические никотинчувствительные синапсы</i>	
Произвольная мускулатура	Слабость, фасцикуляции, непроизвольные сокращения отдельных групп мышц, паралич мускулатуры (включая дыхательную)
Симпатические ганглии	Бледность кожных покровов, транзиторный подъем артериального давления, сменяющийся гипотензией
<i>3. Воздействие на центральные холинергические синапсы</i>	
Остро развивающиеся эффекты	Общая слабость, гипотермия, потеря сознания, судороги, кома, угнетение дыхательного и сосудодвигательного центров (диспноэ, цианоз, гипотензия, остановка дыхания)
Отсроченные эффекты	Головокружение, напряженность, беспокойство, возбуждение, эмоциональная лабильность, бессонница, кошмарные сновидения, головная боль, тремор, депрессия, заторможенность, затруднение концентрации внимания, спутанность сознания, на рушение речи, атаксия
<i>4. Нехолинергические механизмы</i>	
Остро развивающиеся эффекты	Прогрессирующая кома, тканевая гипоксия, ацидоз, отек мозга
Отсроченные эффекты	Нарушение функций печени и почек, пневмония, невропатия, энцефалопатия

Патогенез острого отравления

Влияние ФОС на ЦНС. Ингибирование ацетилхолинэстеразы и накопление ацетилхолина приводит к быстрому изменению функциональ-

ФОС несут центральный холинергический генез. В развитии судорог важную роль играют стриопаллидонигральная система, ретикулярная формация ствола мозга, а также нисходящие полисинаптические пути спинного мозга.

Влияние ФОС на систему дыхания (схема 3). Причиной нарушения внешнего дыхания выступает обструкция трахеобронхиального дерева в результате тотального бронхоспазма и обильной бронхореи. Обструктивные нарушения бронхолегочной проводимости развиваются вследствие действия накапливающегося ацетилхолина на М-холинорецепторы гладких мышц бронхов (непрямое М-холиномиметическое действие ФОС).

Действие ФОС на систему внешнего дыхания приводит к формированию гипоксической гипоксии. Интоксикация антихолинэстеразными ядами нередко сопровождается снижением интенсивности сокращений межреберных мышц и диафрагмы. При отравлениях тяжелой степени возможно полное прекращение дыхательных движений (периферический паралич дыхания), обусловленный Н-холинолитическим действием ФОС.

Изменения функции сердечно-сосудистой системы при поражениях ФОС нередко приобретают фатальный характер. Причины нарушений связаны с воздействием ядов на регуляторные структуры, сосуды и сердце (брадикардия и снижение силы сокращений) – возбуждение блуждающего нерва антихолинэстеразным действием ядов (схема 4).

Изменения артериального давления у отравленных носят фазный характер: в начальный период поражения возникает довольно устойчивая

компенсаторная гипертензивная реакция. Однако механизмы компенсации, особенно в условиях тяжелой гипоксии, быстро исчерпываются, что обуславливает развитие гипотонии. В условиях сниженного сердечного выброса и гипотонии гипоксия становится смешанной: гипоксической (обструктивные нарушения) и циркуляторной (гипотензия и брадикардия).

Влияние ФОС на желудочно-кишечный тракт. В результате М-холиномиметического действия существенно возрастает интенсивность моторики ЖКТ, усиливается секреция желез. Возникают тошнота, рвота, другие диспепсические расстройства, кишечные спазмы.

Влияние ФОС на зрение. При местной аппликации, резорбтивном действии в достаточных дозах ФОС вызывает миоз (сужение зрачка) в результате сокращения круговой мышцы радужки. Выраженное сужение зрачка («булавочная головка») – патогномичный симптом для поражения ФОС, так как практически все бессознательные состояния сопровождаются расширением зрачка в результате гипоксии. Спастическое сокращение цилиарной мышцы глаза приводит к спазму аккомодации: ближайшая точка ясного видения устанавливается на уровне 1–3 см. Сужение диаметра зрачка, неадекватное уровню освещенности, спазм аккомодации (невозможность видеть вдаль) субъективно воспринимаются как «потемнение в глазах», «ту-



Схема 3



Схема 4

ман», «слепота». Сокращения мышц глаза сопровождаются также интенсивными болевыми ощущениями: резью в глазах, головной болью. Все это оказывает на пострадавших мощное психотравмирующее действие.

Литература

1. Военная токсикология и токсикология экстремальных ситуаций. Практикум: учеб. пособие / А.А. Бова [и др.]; под ред. А.А. Бова. – Минск: БГМУ, 2010. – 258 с.
2. Военно-полевая терапия. Учебник / Под ред. Ю.В. Овчинникова, Ю.Ш. Шалимова. – ЭЛБИ-СПб. – 2016. – 352 с.
3. Гребенюк А.Н., Аксенова Н.В., Антушевич А.Е. и др. Токсикология и медицинская защита: Учебник / Под ред. А.Н. Гребенюка. – СПб: Фолиант, 2016. – 672 с.: ил.
4. Линг Л.Дж., Кларк Р.Ф., Эриксон Т.Б. и др. Секреты токсикологии / Пер. с англ. – М. – СПб.: «Издательство БИНОМ» – Издательство «Диалект», 2006. – 376 с., ил.

References

1. Voennaya toksikologiya i toksikologiya ekstremal'nyh situacij. Praktikum: ucheb. posobie / A.A. Bova [i dr.]; pod red. A.A. Bova. – Minsk: BGMU, 2010. – 258 s.
2. Voенно-polevaya terapiya. Uchebnik / Pod red. Yu.V. Ovchinnikova, Yu.Sh. Shalimova. – ELBI-SPb. – 2016. – 352 s.
3. Grebenyuk A.N., Aksenova N.V., Antushevich A.E. i dr. Toksikologiya i medicinskaya zashchita: Uchebnik / Pod red. A.N. Grebenyuka. – SPb: Foliant, 2016. – 672 s.: il.
4. Ling L.Dzh., Klark R.F., Erikson T.B. i dr. Sekrety toksikologii / Per. s angl. – M. – Spb.: «Izdatel'stvo BINOM» – Izdatel'stvo «Dialekt», 2006. – 376 s., il.

Мы рассмотрели основные принципы патогенеза отравлений ФОВ, знание которых дает возможность понять клиническую картину, принципы лечения и профилактики. Но это будет темой другого сообщения.

5. Основы токсикологии: Метод. рекомендации / О.Т. Прасмыцкий, И.З. Ялонецкий – Мн.: БГМУ, 2006. – 95 с.
6. Протоколы обследования и лечения больных с острыми экзогенными отравлениями в палатах интенсивной терапии и реанимации ЦРБ, городских, областных больниц и в центрах по лечению острых отравлений. Приложение 2 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 12 августа 2004 № 200.
7. Указания по военно-полевой терапии. – СПб.: ООО «Медиздат-СПб», 2019. – 464 с.
8. Экстремальная токсикология. Учебник / под ред. Г.А. Софронова, М.В. Александрова. – ЭЛБИ-СПб. – 2012. – 255 с.
9. Steindl D., Boehmerle W., Körner R. et al. Novichok nerve agent poisoning / Lancet 2021; 397: 249-52.

5. Osnovy toksikologii: Metod. rekomendacii / O.T. Prasmyckij, I.Z. Yaloneckij – Mн.: BGMU, 2006. – 95 s.
6. Protokoly obsledovaniya i lecheniya bol'nyh s ostrymi ekzogennymi otravleniyami v palatah intensivnoj terapii i reanimacii CRB, gorodskih, oblastnyh bol'nicah i v centrakh po lecheniyu ostrыh otravlenij. Prilozhenie 2 k prikazu Ministerstva zdravoohraneniya Respubliki Belarus' 12 avgusta 2004 № 200.
7. Ukazaniya po voенно-polevoj terapii. – SPb.: ООО «Medizdat-SPb», 2019. – 464 s.
8. Ekstremal'naya toksikologiya. Uchebnik / pod red G.A. Sofronova, M.V. Aleksandrova. – ELBI-SPB. – 2012. – 255 s.
9. Steindl D., Boehmerle W., Körner R. et al. Novichok nerve agent poisoning / Lancet 2021; 397: 249-52.

Поступила 20.05.2023 г.