



АССОЦИАЦИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
ОБЩЕСТВ
ПО КАЧЕСТВУ



МЕДИЦИНСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО

Под редакцией
акад. РАМН Е.А. Лужникова

Подготовлено при участии Ассоциации клинических токсикологов
и Ассоциации медицинских обществ по качеству



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2014

ЧАСТЬ I

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

Глава 1. Предмет и задачи общей и медицинской токсикологии

Глава 2. Токсическое воздействие и естественная детоксикация

Глава 3. Диагностика острых отравлений

Глава 4. Лечение острых отравлений

Глава 5. Ведущие синдромы и симптоматическое лечение

Глава 1

Предмет и задачи общей и медицинской токсикологии

1.1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ЗАДАЧИ

Медицинская токсикология (от греч. *toxikon* — «яд» и *logos* — «понятие») — область медицины, изучающая законы взаимодействия организма человека и яда. В роли последнего может оказаться практически любое химическое соединение, попавшее в организм в количестве, способном вызвать нарушения функций жизненно важных органов и создать опасность для жизни (токсикант). Токсичность вещества тем выше, чем меньше его количество (доза) вызывает расстройство жизнедеятельности организма. Вещество, вызывающее отравление или смерть при попадании в организм в очень малом количестве, называется ядом. Многие химические вещества, принятые внутрь в оптимальной дозе, приводят к восстановлению функций организма, нарушенных какой-либо болезнью. Таким образом, проявляются лечебные свойства данных веществ — так называемых лекарств. Для проявления токсических свойств других веществ, которые являются природной составной частью живого организма (белков, жиров, углеводов и пр.), нужны особые условия. Чаще всего на живой организм более сильное токсическое влияние оказывают чуждые ему вещества, искусственно созданные человеком. Эти вещества получили название «ксенобиотики» (от греч. *xenos* — «чужой»). Некоторые вещества, находясь в определенном количестве и состоянии в среде обитания или внутренней среде организма человека или животного, являются обязательным условием существования организма. Это могут быть, например, микроэлементы (серебро, кадмий, литий, кобальт и т.д.).

Таким образом, одно и то же химическое вещество в зависимости от ряда условий, при которых оно встречается и взаимодействует с организмом, может быть токсикантом или лекарственным и необходимым для жизни средством.

Интоксикацией, или отравлением, называется патологическое состояние, вызванное нарушением химического гомеостаза вследствие взаимодействия токсиканта с организмом. В соответствии с принятой в нашей стране терминологией отравлением обычно называют только те интоксикации, которые вызваны экзогенными ядами (поступившими в организм извне). В свою очередь, интоксикация — отравление, вызванное эндогенными токсинами, т.е. ядами природного белкового происхождения (например, фенолом и многими олигопептидами среднемолекулярной массы).

В основе общей токсикологии лежит учение о движении токсикантов в организме: пути их поступления, распределения, метаболического превращения (биотрансформации) и выведения. Основные задачи общей токсикологии — обнаружение и характеристика токсических свойств химических веществ, которые способны вызвать в организме человека или животных патологические изменения, а также изучение условий, при которых эти свойства возникают, наиболее ярко проявляются и исчезают.

Взаимодействие токсиканта с организмом изучается в двух аспектах: как он влияет на организм (токсикодинамика) и что с ним происходит в организме (токсикокинетика). Токсикокинетика изучает пути поступления токсиканта в организм, распределение в биологических средах и тканях, пути биотрансформации и выведения.

Токсикодинамика определяет, какие клинические симптомы и синдромы, свидетельствующие о поражении каких-либо физиологических систем, возникают у отравленного больного: специфические, связанные с повреждением определенных биохимических структур организма (рецепторов токсичности), и неспецифические, связанные с вегетативной защитной реакцией организма, например стрессом с возбуждением гипоталамо-гипофизарно-адреналовой и тиреоидной систем и последующей реакцией адаптации (адаптационным синдромом по Г. Селье).

Еще одна задача общей токсикологии — определение зоны токсического действия изучаемого химического вещества (токсикометрия).

Основные параметры токсикометрии

Lim_{ac} — порог однократного (острого) действия токсического вещества — минимальная пороговая доза, вызывающая изменения показателей жизнедеятельности организма, выходящие за пределы приспособительных физиологических реакций.

$DL_{50}(DL_{100})$ — среднесмертельная (смертельная) доза, вызывающая гибель 50% (100%) подопытных животных при определенном способе введения (внутрь, на кожу и т.д., кроме ингаляции) в течение 2 нед последующего наблюдения. Выражается в миллиграммах вещества на 1 кг массы тела животного (мг/кг).

$CL_{50}(CL_{100})$ — концентрация (доза), вызывающая гибель 50% (100%) подопытных животных при ингаляционном воздействии, выражается в миллиграммах на 1 м³ воздуха (мг/м³).

Предельно допустимая концентрация (ПДК) вещества в воздухе выражается в миллиграммах на 1 м³ воздуха (мг/м³).

Ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) вещества выражается также в миллиграммах на 1 м³ воздуха (мг/м³).

Токсическая опасность химического вещества характеризуется величиной зоны острого токсического действия:

$$\frac{DL_{50}}{Lim_{ac}}$$

Чем больше эта величина, тем безопаснее данное вещество.

Токсический эффект может быть оценен с помощью определения функциональных или структурных изменений органов и систем. Из этого следует третья задача общей токсикологии — изучение клинических и патоморфологических признаков отравления при различных путях поступления яда в организм. В этом отношении отравление можно рассматривать как своеобразную химическую травму организма, и задача токсиколога — установить ее непосредственную локализацию и общую реакцию организма.

Большое теоретическое и практическое значение имеет определение избирательной токсичности яда, т.е. его способности в большей степени повреждать определенные клетки или ткани, не затрагивая при этом другие, с которыми яд

находится в непосредственном контакте. Получение этой информации необходимо для изыскания эффективных противоядий (антидотов) и других средств лечения, а также способов предупреждения отравлений.

Следует подчеркнуть, что показатели токсичности зависят не только от свойств токсиканта, но и от видовой, половой, возрастной и индивидуальной чувствительности к нему организма. Четвертой задачей общей и соответственно медицинской токсикологии является разработка основ экстраполяции на человека полученных в эксперименте данных. Известно, что при выпуске нового лекарственного препарата обязательно его клинические испытания на человеке. При этом предсказание лечебного и токсического действия препарата на основании данных, полученных после опытов на животных, оказывается правильным не более чем в 35% случаев при изучении на крысах и в 53% — на собаках. Точные значения смертельных доз и концентраций для человека, естественно, не установлены. Именно поэтому при экстраполяции экспериментальных данных на человека рекомендуют руководствоваться следующим правилом: если смертельные дозы для обычных 4 типов лабораторных грызунов (мышей, крыс, морских свинок и кроликов) различаются незначительно (в 3 раза и меньше), существует высокая вероятность (более 70%) того, что для человека дозы будут такими же. Наиболее информативные данные получают при испытании токсичных доз ядовитых веществ на добровольцах в условиях контролируемого эксперимента.

Общая токсикология решает широкий круг задач с привлечением знаний и методов исследования многих смежных естественных наук, особенно общей и органической химии, биохимии, физиологии, иммунологии, генетики и т.д. Основным методическим приемом этой науки для выявления наиболее тонких механизмов действия ядов на организменном, системном, органном, клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях служит эксперимент на животных, тщательно спланированный и технически хорошо оснащенный.

В *медицинской токсикологии* основным предметом исследования является определение зависимости клинических данных больного от вида и концентрации токсикантов в крови и других биологических средах организма.

В настоящее время в общей токсикологии выделяют следующие направления: теоретическое (экспериментальное), профилактическое (гигиеническое) и клиническое (медицинское).

Теоретическая токсикология (экспериментальная) решает проблемы выявления основных законов взаимодействия организма и токсикантов, их токсикокинетики и токсикодинамики.

Профилактическая токсикология (гигиеническая) изучает определение степени опасности и разрабатывает меры и способы предотвращения и защиты от токсического воздействия химических веществ в окружающей человека среде. Это направление носит экологический характер и включает следующие основные разделы: коммунальный, пищевой, промышленный, сельскохозяйственный и бытовой.

Клиническая токсикология (медицинская) исследует заболевания химической этиологии, т.е. химические болезни человека и способы их диагностики и лечения в клинических условиях.

Основные разделы клинической токсикологии:

- ♦ токсикология острых химических болезней (отравлений), развивающихся вследствие одномоментного воздействия токсической дозы химических соединений;
- ♦ токсикология хронических химических болезней (отравлений), возникающих при длительном и многократном воздействии токсичных веществ.

Кроме того, выделяют специальные виды медицинской токсикологии, изучающие отравления людей в особых условиях или обстоятельствах при воздействии определенного вида токсичных веществ. Это военная, авиационно-космическая,

судебная, лекарственная и прочие виды токсикологии, которые обычно включают элементы всех основных направлений: теоретического, гигиенического и клинического.

В последние годы стала развиваться возрастная медицинская токсикология: педиатрическая и геронтологическая. Это связано с клиническими исследованиями, после которых стало очевидным влияние возраста на исход отравлений.

Клиническая токсикология отличается тем, что в сфере ее применения возможность проведения контролируемого эксперимента представляет большую редкость. Условия взаимодействия токсикантов с организмом разных людей неидентичны из-за вариабельности предшествующих отравлению болезней, постоянно изменяющейся чувствительности к токсикантам вследствие привыкания или проводимого медикаментозного лечения, наличия хронических отравлений (алкоголизм, курение и т.д.), разного возраста больных, климатических условий и социального окружения. Даже такое классическое положение общей токсикологии, как прямая зависимость токсичности от дозы химических соединений и пути поступления, в клинической токсикологии не всегда справедливо. Здесь на первое место часто выходят особенности данного организма и характер оказанной медицинской помощи, а не доза токсичного вещества. В этом отношении показательны примеры отравлений алкоголем и некоторыми наркотическими веществами, токсическая доза которых для людей, к ним привыкших, в несколько раз выше, чем для впервые их употребивших.

В клинической токсикологии расчет, подобный экспериментальному (DL_{50}), естественно, невозможен. Традиционно используют понятие условной смертельной дозы, которое соответствует минимальной дозе, вызывающей смерть человека при однократном воздействии данного вещества. Эта величина, как правило, может быть определена весьма приблизительно, так как ее регистрируют по анамнестическим или другим, обычно косвенным, данным при случайных или преднамеренных острых отравлениях.

Более информативны объективные данные о токсической концентрации химических соединений в крови больных (мкг/мл или мэкв/л), полученные при специальных исследованиях в химико-токсикологических лабораториях центров по лечению отравлений.

Основными параметрами клинической токсикометрии являются: *пороговая* концентрация ядов в крови, при которой обнаруживают первые симптомы отравления; *критическая*, соответствующая развернутой клинической картине отравлений; *смертельная*, при которой обычно наблюдается смертельный исход.

Среди задач клинической токсикологии можно выделить три основные группы: диагностические, лечебные и профилактические.

Диагностические задачи касаются разработки и исследования способов клинической и лабораторной диагностики отравления, причем в последней имеется в виду клиническая интерпретация полученных лабораторных данных.

Лечебные задачи заключаются в разработке и применении комплексного метода лечения отравлений, включающего мероприятия по ускоренному удалению токсикантов из организма, снижению токсичности с помощью противоядий и проведению симптоматической терапии, направленной на поддержание функций органов и систем организма, наиболее пострадавших при воздействии с токсичным веществом.

Профилактические задачи обязательно включают изучение эпидемиологии отравлений, причин их развития и способов предотвращения. При этом следует учитывать, что большинство отравлений развивается вследствие несчастных случаев, предотвращение которых является сложной социальной проблемой.

Основная диагностическая задача клинической токсикологии — определение признаков, свойственных данному отравлению. Для этого используют как объ-

активное наблюдение за больными в клинических условиях, так и инструментальный контроль. К нему относятся специфические методы токсикологической химии, используемые для лабораторного определения концентрации токсичных веществ в биологических средах (крови, моче, лимфе, спинномозговой жидкости и т.д.), и неспецифические методы инструментальной диагностики и регистрации функций сердечно-сосудистой (ЭКГ, реография и т.д.), центральной нервной (ЭЭГ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) и других систем организма, применяемые в настоящее время в терапии, реаниматологии и т.д.

Научная и практическая ценность полученной в клинической практике информации превышает по значению экспериментальную, так как отравления человека представляют собой патологический процесс взаимодействия токсичного вещества и систем организма, протекающий в естественных условиях, который невозможно моделировать в эксперименте на животных. Вот почему результаты клинического исследования являются решающими в определении степени токсичности химических соединений, например лекарственных средств, пищевых добавок и т.д.

1.2. КЛАССИФИКАЦИЯ ТОКСИКАНТОВ И ОТРАВЛЕНИЙ

Классификация токсикантов

Количество химических соединений, используемых в настоящее время в народном хозяйстве и быту, настолько велико, а характер их биологического действия настолько разнообразен, что приходится применять несколько видов классификаций токсикантов. Классификации делятся на две группы: общие, основанные на каком-либо общем принципе оценки, подходящем для всех без исключения химических веществ, и специальные, отражающие связь между отдельными физико-химическими или другими признаками веществ и проявлениями их токсичности.

Наиболее широко используют химическую классификацию, предусматривающую деление всех химических веществ на органические, неорганические и элементноорганические. Исходя из принятой химической номенклатуры, определяют класс и группу этих веществ.

Для профилактики отравлений имеет большое значение практическая классификация токсичных веществ. По цели применения различают:

- промышленные токсиканты, используемые в промышленной среде — органические растворители (дихлорэтан), топливо (метан, пропан, бутан), красители (анилин), хладагенты (фреон), химические реагенты (метилловый спирт), пластификаторы и др.;
- ядохимикаты, применяемые для борьбы с сорняками и вредителями сельскохозяйственных культур — хлороорганические пестициды — гексахлоран, полихлорпинен и т.д.; фосфорорганические инсектициды — карбофос, хлорофос, фосфамид, трихлорметафос-3, метилмеркаптофос и т.д.; ртутьорганические вещества — гранозан; производные карбаминовой кислоты — севин и др. В зависимости от назначения пестицидов различают:
 - ◇ инсектициды — уничтожающие насекомых;
 - ◇ акарициды — уничтожающие клещей;
 - ◇ зооциды — уничтожающие грызунов;
 - ◇ фунгициды — уничтожающие грибковые микроорганизмы;
 - ◇ бактерициды — уничтожающие бактерии;
 - ◇ гербициды — губительно действующие на растения, к которым относятся также дефолианты (для удаления листьев растений) и десиканты (для их высушивания);
 - ◇ репелленты — отпугивающие насекомых и т.д.;
- лекарственные средства, имеющие свою фармакологическую классификацию;