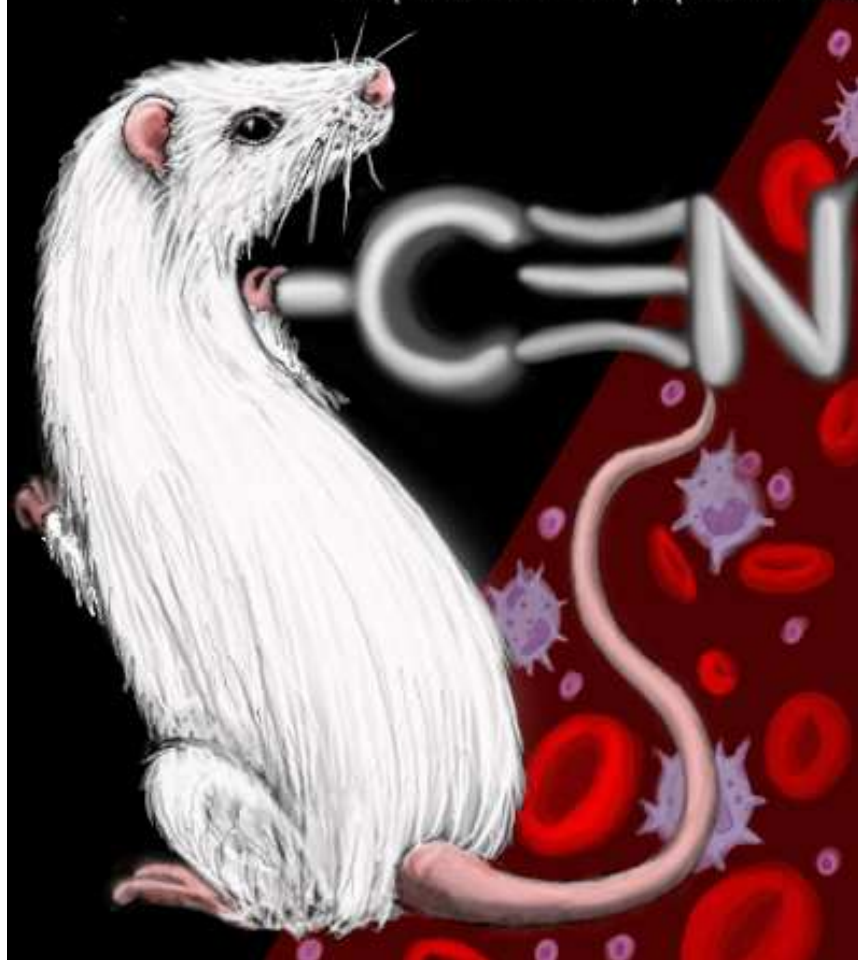


М. И. ЗВЕРЕВ

Отравление цианидами



Аннотация

В монографии представлены результаты многолетних экспериментальных исследований автора по патогенезу и лечению отравлений цианидами.

На основании полученных и литературных данных освещается патогенетическая значимость происходящих сдвигов кислотно-щелочного равновесия, спадения легких с развитием гипоксемической гипоксии, влияние цианидов на ряд компонентов энергетического и пластического обменов.

Изучено влияние феназепама, производных ГАМК, гепарина и других лекарственных средств, а также гипербарической оксигенации на развитие клиники, исход и некоторые биохимические показатели крови при отравлении цианидами.

Министерству здравоохранения Молдавской ССР был представлен черновой вариант монографии "Отравление цианистыми соединениями", и оно дало разрешение на напечатание данной монографии в издательстве "Штиинца" в городе Кишиневе. Монография своевременно была представлена в редакцию, где ее приняли и, видимо, подготовили к изданию (надеюсь она и сейчас в издательстве). Но в это время доцента полковника мед. сл. М.И. Зверева перевели с военной кафедры Кишиневского мед. института на военно-медицинский факультет в г. Самара. Его оповестили о необходимости приехать в редакцию "Штиинца". Он приехал в надежде, что вызвали еще раз проверить текст. Но ему сказали, что в связи с финансовыми трудностями и наличием большего количества представленных работ, его монография не будет опубликована, напомнив, что недавно выпущена монография М.И. Зверев, М.Я. Анестиади "Токсический отек легких".

Для данной электронной публикации использовался третий (под копирку) машинописный вариант, с которого текст и таблицы заново перепечатывались. Страдания лабораторных животных не должны быть напрасными.

Предисловие

Цианистые соединения имеют огромное народно-хозяйственное значение. Вместе с тем многие являются высокотоксическими веществами и при нарушении технологических процессов производства, а также техники безопасности возможны случаи отравления.

Механизму биологического действия цианистых соединений посвящены многочисленные исследования, в которых удалось показать взаимодействие синильной кислоты с цитохромоксидазой, приводящее к нарушению активации кислорода и угнетению тканевого дыхания (О. Варбург, 1913; Кейлин, 1925 цит. по А. Ленингеру, 1974; М.Л. Бельский, 1952; Т.А. Мельникова, 1962; О. Ф. Квасенко, 1962; А.И. Черкис, 1964; А.И. Дашковский, 1968; и др.) Это позволило относить синильную кислоту к ядам с узконаправленным антиферментативным действием.

Однако полученные рядом авторов результаты не укладывались в такие представления, свидетельствуя, что при отравлении цианидами важное значение имеют и другие еще недостаточно освещенные стороны патогенеза (В.И. Предтеченский, 1941; К.П. Иванов, 1959; Л.М. Антонов, С.Б. Гастеева, 1971; Н.К. Хитров с соавторами, 1971; С.В. Гастеева, Т.Е. Райзе, 1975; М.И. Зверев, И.А. Настас, 1980 и др.).

До настоящего времени не определено влияние синильной кислоты на кислотно-щелочное состояние, хотя эффективность антидотной терапии говорит о том, что синильная кислота некоторое время находится в несвязанной состоянии в крови и тканях пораженного. Будучи слабой кислотой, она, тем не менее, должна повышать концентрацию водородных ионов, изменяя один из стабильнейших показателей гомеостаза. Факт спадения легких при отравлении цианидами известен давно (Б.И. Предтеченский, 1941), но пока не определена его патогенетическая значимость. Будучи стрессором, цианистые соединения активируют гипотиз-адреналовую систему, приводя к нарушению гомеостаза. Проведены также опыты по

определению времени нахождения синильной кислоты в организме отравленного и пути ее обезвреживания.

Благодаря выдающимся работам отечественных и зарубежных авторов (Antal, 1894; Lang S., 1894; Mladoveanu C., Georghiu P., 1929; Hug E., 1934; Карасик В.М., 1935, 1937; Савицкий Н.Н., 1938; А.И. Черкес, 1964; Саватеев Н.В., Тонкопий В.Д., Фролов С.Ф., 1969; и др.) при отравлении цианистыми соединениями отработана антидотная и симптоматическая терапия. Вместе с тем заслуживает внимание поиск новых лекарственных средств, увеличивающих эффективность проводимых лечебных мероприятий. С этой целью для купирования судорожного синдрома был испытан отечественный транквилизатор бензодиазепинового ряда – фенотепам и производное гамма-аминомасляной кислоты – фенибут, для коррекции гемостаза – гепарин, для борьбы с метаболическим ацидозом – бикарбонат натрия.

Особую благодарность выражаю М.Я. Анестиади за помощь в определении свободных аминокислот в крови и тканях крыс, затравленных цианидами.

Все предложения и критические замечания по данной работе будут с благодарностью приняты автором (zjscaaaa@samtel.ru).

Глава 1. Свойства цианистых соединений.

Применение цианистых соединений.

В промышленности и сельском хозяйстве все более широкое применение находят цианистые соединения. Родоначальником этой группы продуктов органического синтеза является синильная кислота. Она была выделена еще в 1782 году шведским ученым Шееле, но только в конце двадцатого века, когда стало известно, что с помощью цианистых солей можно эффективно извлекать золото и серебро из руд, начало бурно расти производство синильной кислоты и с тех пор оно непрерывно увеличивается. Например, в США с 1955 года по 1965 год ее производство возросло более чем в 3 раза, и в 1967 составило 193,3 тысячи тонн, а во всем капиталистическом мире 300 тысяч тонн (Бобков С.С., Смирнов С.К., 1970).

Основными направлениями использования крупнотоннажного производства синильной кислоты являются получение акрилонитрила, ацетоциангидрина и цианидов. Акрилонитрил – исходное сырье для получения синтетических волокон, пластических масс, для получения высококачественного бутадиен-нитрилового каучука, имеющего большую стабильность к маслу и бензину. Он широко применяется для изготовления «непробиваемых бензобаков», шлангов для заправки самолетов в воздухе. Ацетоциангидрин перерабатывается в метилметакрилат («органическое стекло»). Цианиды используются для извлечения благородных металлов (золота, серебра) из руд, при обработке стальных изделий для повышения их твердости и других целей.

Синильная кислота или ее смесь с хлорцианом используется как фумигант для окуливания цитрусовых и оливковых деревьев, для дезинсекции и дератизации трюмов судов, складов, зернохранилищ. Хлорциан применяется главным образом в производстве ценного продукта – цианурхлорида, на основе которого изготавливаются гербициды и красители хлопчатобумажных тканей.

Кроме того синильная кислота нашла применение для синтеза эффективных детергентов – производных нитрилотриуксусной кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты и других комплексообразующих кислот. Производные этилендиаминтетрауксусной кислоты и других комплексообразующих кислот, содержащие железо, медь, цинк, марганец, так называемые хелатные соединения, используются в качестве стимуляторов роста растений.

Одним из чрезвычайно перспективных направлений использования синильной кислоты является ее применение для синтеза аминокислот.

Вместе с тем синильная кислота – высокотоксическое вещество. О ее токсичности и ее соединений было известно давно, высказывались предположения по использованию синильной кислоты в военных целях. Но только в начале двадцатого века развитие химической промышленности создало реальные возможности для применения в качестве отравляющих веществ синильной кислоты и некоторых ее производных. Так, 1 июля 1916 года французской артиллерией в боях у реки Соммы были применены боеприпасы, имеющие смесь 50% синильной кислоты, 30% треххлористого мышьяка, 15% четыреххлористого олова и 5% хлороформа. В дальнейшем французскими и английскими войсками были использованы и другие смеси, но все они оказались малоэффективными. Всего за время 1 мировой войны англо – французские войска израсходовали 4000 тонн синильной кислоты (Бобков С.С., Смирнов С.К., 1970; Франке З.,1973)

Но, тем не менее, интерес к синильной кислоте, как возможному БОВ не ослабел. Шло совершенствование способов и средств применения. Так в период подготовки фашистской Германии ко второй мировой войне на полигоне близ Мюнстера был успешно испытан выливной авиационный прибор, который с бреющего полета создавал столь высокие концентрации синильной кислоты, что имеющейся в то время фильтрующий противогаз не мог от нее защитить (Франке З.,1973).

Современные технические средства и способы применения ОВ позволяют создать в приземном слое атмосферы высокие концентрации синильной кислоты и хлорциана, что позволяет рассматривать их как вероятные боевые отравляющие вещества. В армии США они имеют шифр АС и СК. Синильная кислота с тактической точки зрения рассматривается как быстродействующее, нестойкое БОВ смертельного действия и относится к резервным БОВ (Александров В.Н., 1969; Франке З., 1973).

Однако, З.Франке (1973) полагает, что применение синильной кислоты в современном бою сомнительно в виду наличия более ядовитых фосфорорганических соединений. С этим мнением, на наш взгляд, согласиться нельзя. У синильной кислоты коэффициент возможности острого смертельного отравления, то есть отношение летучести яда к величине токсодозы (Саноцкий И.В., 1975) значительно превышает все современные фосфорорганические вещества, то есть при внезапном применении она будет более эффективным ОВ. А то, что в настоящее время не идет накопление химических боеприпасов с синильной кислотой, видимо, связано с трудностью ее длительного хранения, а кроме того в этом нет необходимости, так как имеются огромные производственные мощности для получения синильной кислоты.

В годы второй мировой войны для массового уничтожения узников фашистских концлагерей применяли циклон А – смесь метилового и этилового эфира цианмуравьиной кислоты с добавкой для предупреждения работающих об опасности около 10% метилового и этилового эфира хлормуравьиной кислоты и циклон В – порошковая смесь жидкой стабилизированной синильной кислоты и кизельгура добавкой лакриматоров (Бобков С.С., Смирнов С.К., 1970).

В США в настоящее время синильную кислоту применяют в газовых камерах для приведения в исполнение смертельных приговоров (Франке З., 1973).

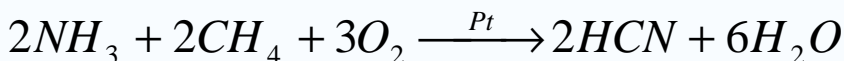
Методы получения

Промышленное значение цианистых соединений огромно и существует значительное количество способов их получения (Бобков С.С., Смирнов С.К., 1970; Франке З., 1973; Карапетьянц М.Х., Дракин С.И., 1994).

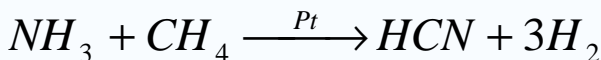
Первоначально цианистые соли получали прокаливанием животных отходов (кровь, кожа и др.) с поташом, с дальнейшей экстракцией цианидов водой.

Коксовый газ содержит 0,1 – 0,3% цианистого водорода, а также и другие примеси. Пропуская коксовый газ через ряд адсорберов, его очищают от этих примесей и получают синильную кислоту.

Метод Андрусова: прямой синтез из аммиака и метана в присутствии воздуха и платинового катализатора при высокой температуре:

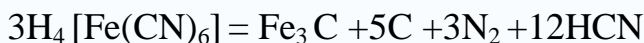
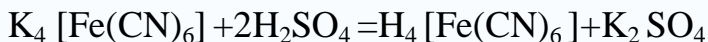


Метод ВМА (Blausäure aus Methan und Ammoniak), запатентованный фирмой Degussa: прямой синтез из аммиака и метана в присутствии платинового катализатора при высокой температуре:



Считается чрезвычайно перспективным плазменный способ получения синильной кислоты из азота и углеводородов или из аммиака и углеводородов.

В лабораторных условиях синильную кислоту получают, действуя обычно серной кислотой на ее соли (Корякин Ю.В., Ангелов И.И., 1974):



Для предупреждения возможных отравлений цианистыми соединениями при всех способах получения синильной кислоты

и цианидов широкое применение находят дистанционное, автоматическое и полуавтоматическое управление их производством. Введены строгие правила хранения, транспортировки, обезвреживания этих соединений. Правила по технике безопасности и производственной санитарии регламентируют работу золотоизвлекательных фабрик, производство гальванических покрытий, химических и других предприятий прямо или косвенно связанных с цианистыми соединениями. Вместе с тем, при нарушении технологических графиков, при не герметичности устройств и оборудования, не соблюдении правил хранения и транспортировки, при нарушении техники безопасности, стихийных бедствиях возможны случаи единичных и массовых отравлений.

Синильная кислота выделяется при горении азотосодержащих органических соединений, иногда ее концентрация может быть значительной. Так при сгорании запаса рентгеновской пленки в больнице Клевленда (США) в 1929 г. наблюдалось массовое отравление больных окислами азота и синильной кислоты.

Природные цианистые соединения

Цианистый водород является токсическим веществом для многих животных организмов, в то же время это одно из первых органических соединений – основоположников жизни на земле. И не удивительно, что цианистые соединения довольно широко распространены в растительном мире. Природа использовала инсектицидные свойства производных синильной кислоты, разместив их в плодах, а иногда и в листьях растений, видимо, заботясь об их сохранности. Эти природные цианистые соединения – гликозиды обладают, поистине, удивительными свойствами: пока зерна целы и сухи, они стойкие и малотоксические, но как только эти условия нарушаются, то под действием влаги и ферментов гликозиды распадаются с выделением синильной кислоты. При повреждении плода, чтобы уничтожить вредителя, а при попадании влаги, с тем,

чтобы не оказать токсическое действие на росток. Следует отметить также, что многие растительные ткани имеют устойчивость дыхания к цианидам (Зайцева М.Г., Воробьева Е.А., 1974).

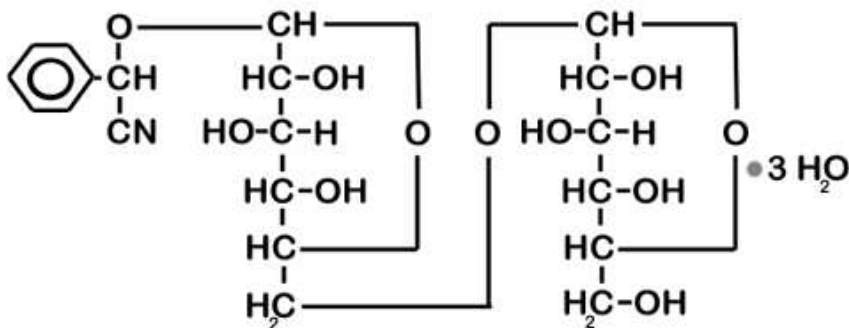


Рис 1. Химическое строение амигдалина по Michael ,1956

В семействе розоцветных – в ядрах косточек горького миндаля, абрикосов, персиков, слив, черешни, яблони, семенах рябины содержится алкалоид амигдалин, во льне – линамарин, в сорговых – дуррин, в вике – вицианин, в лавровишне – лауроцеразин, в черной бузине – самбунигрин. Глюкозиды, способные отщеплять синильную кислоту, имеются также в кукурузе, клещевине, кавказской ромашке, клевере, люпине и других растениях (Баженов С.В., 1958; Землинский С.Е., 1958). По данным И. Тальманса и П. Гирша (1940 цит. по В.Д.Рогозину с соавторами, 1963) удельный вес амигдалина очищенных семян составляет: в горьком миндале – 2,5-3%, в персике – 2-3%, в абрикосе – 1-1,8%, в сливе – 0,96%, в вишне – 0,82%, в черешне – 0,8%, и в яблоне – 0,6%.

Из природных цианистых соединений лучше всех изучен и имеет большое практическое значение амигдалин, выделенный в 1830 году Робике и Бутрон-Шарляном, а в 1937 было доказано получение фермента эмульсина расщепляющего его.

Амигдалин – белое кристаллическое вещество, без запаха, со слабым горьким вкусом. Умеренно растворим в холодной воде,

хорошо растворяется в кислотах и желудочном соке. Химическое строение амигдалина представлено на рис.1 (цит. по Рогозину с соавторами,1963).

Амигдалин гидролизуеться последовательно тремя ферментами: амигдалазой, пруназой и оксинитролазой с образованием двух молекул глюкозы, бензальдегида и синильной кислоты.

Физико-химические свойства синильной кислоты

Физико-химические свойства цианистых соединений обобщены и освещены в трудах многочисленных авторов (Бобков С.С., Смирнов С.К.,1970; Франке З.,1973; Карапетьянц М.Х., Дракин С.И.,1994 и др.).

Чистая синильная кислота – бесцветная прозрачная жидкость со своеобразным дурманящим запахом, в слабых концентрациях она имеет запах горького миндаля. Температура кипения около 26° , температура затвердевания - $13,4^{\circ}$, максимальная концентрация (летучесть) при 20° - 873 мг/л, относительная плотность паров по воздуху 0,93. Из-за низкой температуры кипения, высокой летучести и малой плотности паров синильной кислоты, имеющимися в 1-ую мировую войну у англо-французских армий средствами применения, трудно было создать поражающую концентрацию. С этой причиной в основном и связывают безуспешность ее боевого использования.

Синильная кислота является горючим и взрывоопасным веществом, на воздухе горит светлым фиолетовым пламенем.

Плотность безводной синильной кислоты при 25° $0,68 \text{ г/см}^3$, с водой смешивается в любых отношениях, хорошо растворяется в органических растворителях, а также в отравляющих веществах.

Активированный уголь плохо сорбирует газообразную синильную кислоту (Франке З.,1973). Фильтрующий противогаз,

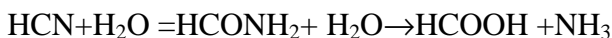
если бы не имел щелочи и солей тяжелых металлов, не смог бы задержать ее.

Синильная кислота существует в двух таутомерных формах: цианистой кислот $\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}$ и изоцианистой кислоты $\text{H}-\text{N}=\text{C}$.

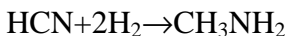
Этим объясняется возможность двух типов реакций: как нитрила с присоединением по тройной связи углерод – азот и как кислоты с диссоциацией на циан – анион и протон (Бобков С.С., Смирнов С.К., 1970).

К первому типу реакций относятся: гидролиз, восстановление, взаимодействие с аминами и полимеризация.

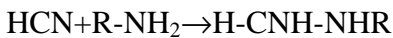
Гидролиз идет быстро и HCN теряет свои токсические свойства.



Нитрильная группа легко восстанавливается водородом:

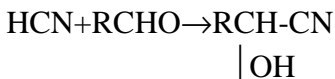


Взаимодействует с аминами:

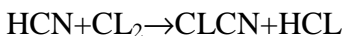


Окисляется перекисью водорода до нетоксического вещества – оксамида, эта реакция может быть использована для дегазации небольших количеств воды, содержащих цианиды (Франке З., 1973).

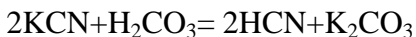
Ко второму типу реакций относятся: взаимодействие с альдегидами и кетонами, галогенами, присоединение ненасыщенных соединений и др. В результате реакции синильной кислоты с альдегидами и кетонами образуются нетоксические циангидриды:



При взаимодействии с галогенами образуются токсические галоидцианиды:



Синильная кислота – слабая кислота и вытесняется из ее солей даже угольной кислотой:



Синильная кислота и многие ее соли являются прекрасными комплексообразователями, реагируя в щелочной среде с солями тяжелых металлов, дают комплексные соединения. Это свойство используется при добыче золота и серебра из руд. Соли меди и цинка применяются в фильтрующих противогазах для поглощения синильной кислоты, так как она плохо сорбируется активированным углем.

Кобертом в 1891 году (Карасик В.М., 1937) была открыта способность метгемоглобина взаимодействовать с синильной кислотой с образованием цианметгемоглобина.

В опытах М.И.Зверева (1990) добавление кристалла цианида натрия в пробу крови с карбоксигемоглобином приводило к резкому падению содержания карбоксигемоглобина, что давало основание предполагать о возможной реакции циананиона с карбоксигемоглобином с образованием цианкарбоксигемоглобина.

Оценивая химические свойства синильной кислоты можно сделать вывод, что хотя она слабая кислота, но наличие нитрильной группы и подвижного атома водорода делают ее весьма реакционным соединением. Вместе с тем следует отметить, что в большинстве случаев эти реакции протекают довольно медленно. В организме постоянно находятся в довольно высоких концентрациях значительное количество соединений, с которыми синильная кислота могла бы взаимодействовать без существенного вреда: аминокислоты, сахара и многие другие соединения, но из-за скоротечности развития патологии эти реакции запаздывают. Будучи слабой кислотой, синильная кислота не может вытеснить ни угольную, ни фосфорную кислоту из их солей, то есть она не обезвреживается ни бикарбонатным, ни фосфатным буфером, а с белковым реакцией идет медленно. Это позволяет ей активно влиять на один из стабильнейших показателей гомеостаза – концентрацию водородных ионов. Константа ионизации для синильной кислоты (Слейбо У., Персонс Т., 1979, с. 268):

$$K = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} = 4 \cdot 10^{-10}$$

Для сдвига pH от 7,4 до 7,0, когда в организме могут возникать необратимые повреждения, концентрация водородных ионов должна возрасти на $6 \cdot 10^{-8} \text{М}$.

Предположим, что синильная кислота не реагирует ни с одним из соединений и рассчитаем, сколько ее потребуется, чтобы произвести сдвиг pH в кислую сторону. Обозначим через x необходимую концентрацию в М раствора синильной кислоты.

$[H^+] = [CN^-] = 6 \cdot 10^{-8}$, концентрация недиссоциированной кислоты

$$[HCN] = x - 6 \cdot 10^{-8}$$

$6 \cdot 10^{-8}$ очень мало, и им можно пренебречь, то есть $[HCN] = x$

$$\frac{6 \cdot 10^{-8} \cdot 6 \cdot 10^{-8}}{x} = 4 \cdot 10^{-10}$$

$$x = 9 \cdot 10^{-6} \text{ М или } 0,24 \text{ мг/л}$$

Для сдвига pH от 7,4 до 6,8 концентрация водородных ионов должна возрасти на $1,2 \cdot 10^{-7} \text{М}$ и для этого потребуется, согласно расчетам, 0,97 мг/л синильной кислоты. Такое изменение кислотно-щелочного равновесия приведет к гибели пострадавшего.

Итак, расчеты показали – для достижения токсического действия в крови человека необходимо создать концентрацию синильной кислоты от 0,24 мг/л до 0,97 мг/л. Эти величины близки к фактической токсичности HCN, что на наш взгляд, позволяет сделать вывод, что в первые минуты отравления большая часть молекул синильной кислоты не вступает во взаимодействие с другими соединениями.

Физико-химические свойства хлорциана

Хлорциан – бесцветная жидкость с раздражающим запахом. Температура кипения $12,5^0$, температура плавления $- 6,5^0$.

Максимальная концентрация при 20⁰ (летучесть) 3300 мг/л. Относительная плотность паров по воздуху 2,1. Плотность 1,22 г/см³. В воде растворяется ограниченно до 7 %, в органических растворителях хорошо.

Гидролиз идет при обычной температуре с образованием нетоксичной циановой кислоты, которая под действием соляной кислоты разлагается на двуокись углерода и хлористый аммоний.

При действии щелочей образуются неядовитые цианаты.

Полимеризуясь, хлорциан дает очень ценный продукт цианурхлорид.

Хлорциан легко присоединяется к пиридину. Это свойство в США использовано для его поглощения, активированный уголь для фильтрующих противогазов пропитывается производными пиридина (Франке 3.1973)

Токсичность

Предполагают, что первой жертвой синильной кислоты был выделивший ее из берлинской лазури шведский ученый Шееле, внезапно скончавшийся в 1786 году в своей лаборатории (Франке 3.1973). Однако отравления природными цианистыми соединениями известно давно. Так например, на занавесе в храме Изида была найдена надпись «не открывая иначе умрешь от персика» (Рогозин В.Д., Белоусов Б.П., Евсеева Н.К., 1963).

Цианистые соединения токсичны для растений и животных. Но чувствительность к ним в растительном мире варьирует значительно. Различна она и у животных, что на наш взгляд, связано с шириной диапазона совместимых с жизнью колебаний концентраций ионов водорода, а также характером питания или, точнее, наличием филогенетически выработанной устойчивости к природным цианидам.

Высокую устойчивость к синильной кислоте имеют холоднокровные, теплокровные же значительно более

чувствительны. Поэтому синильная кислота относится к высокотоксичным соединениям.

Она проникает через органы дыхания, через желудочно-кишечный тракт, слизистые, кожу и рану, то есть это яд полиаппликационного действия.

Muntsch O.(1941) полагал, что собаки, кошки, обезьяны и человек обладают приблизительно одинаковой чувствительностью к синильной кислоте, а крысы, кролики и морские свинки более резистентны. В целом, это утверждение следует признать справедливым, хотя устойчивость к цианидам среди этих двух групп животных колеблется существенно.

Доказывая различную чувствительность к синильной кислоте, Баркрофт (цит. по Ю.В. Другову, 1959) провел на себе рискованный, но показательный опыт: в камере с концентрацией синильной кислоты 1:6000 находился мужчина 45 лет массой 70 кг и собака – 12 кг. Человек повторял производимые движения собаки, для создания, по возможности, одинаковых условий эксперимента. В то время как экспериментатор еще никаких признаков отравления у себя не отмечал, собака потеряла «сознание» и у нее развились судороги. Собака погибла, а у человека через 10-15 минут после выхода из камеры наблюдались только симптомы легкого отравления: нарушение внимания и тошнота.

Для человека токсичность различных концентраций синильной кислоты при ингаляционном воздействии и при действии через неповрежденную кожу при защищенных противогазом органах дыхания обобщены по данным различных авторов Лазаревым Н.В. (1963).

В зараженной атмосфере с содержанием HCN до 0,04 мг/л возможно длительное пребывание (более 6 часов) без развития симптомов отравления (Александров В.Н., 1969), что, по мнению Саватеева Н.В. (1978), позволяет относить синильную кислоту к некумулятивным ядам. Однако Б.И. Предтеченский (1941) считал, что это типичный кумулятивный яд, но имеющий особенность до определенных пределов обезвреживаться в

организме и как только количество попадающей синильной кислоты превысит эту величину, следует ее накопление с развитием симптомов отравления.

Табл.1 Токсичность синильной кислоты

Концентрация мг/л	Токсическое действие
0,005-0,02	У отдельных рабочих головные боли и головокружение
0,02-0,05	При длительном вдыхании (часами) – головная боль, тошнота, рвота, сердцебиение
0,05-0,06	Переносится 30 мин. – 1 час без немедленного или позднего действия
0,1	Опасна для жизни, обычно смерть наступает в течение первого часа
0,12-0,15	Смерть после 30 минут – 1 час
0,2	Смерть после 10 минут
0,3	В покое можно выдержать без головокружения в течение 2 минут
0,4	В покое можно выдержать без головокружения в течение 1,5 минут
0,55	Уже при 5 минутном пребывании опасна из-за отравления через кожу (дыхание через противогаз)
22	Через 8 – 10 минут – головокружение, слабость и сердцебиение при нахождении в противогазе

Наличие в пище животных природных цианистых соединений в процессе эволюции выработало у них защитные механизмы по их обезвреживанию, поэтому малые количества цианидов переносятся без вреда для организма.

Кроме наличия пороговой концентрации, синильная кислота имеет еще интересную особенность: при невысоких

концентрациях в воздухе она ведет себя, как кумулятивный яд и константа Габера $W=C \cdot T$ существенно не меняется, при резком возрастании содержания HCN во вдыхаемом воздухе величина токсодозы резко падает.

Табл. 2. Ингаляционная токсичность синильной кислоты для мышей и крыс по данным Лазарева Н.В. (1963).

Вид животного	Концентрация мг/л	Экспозиция мин.	Токсодоза мг·мин/л
Белая мышь	0,05	150	7,5
Белая мышь	0,12	45	5,4
Белая мышь	1,45	2	2,9
Крысы	0,12	90	10,8
Крысы	1,1	10	11,0
Крысы	3,0	2	6,0

По-видимому, это связано не только с тем, что при длительной экспозиции некоторое количество яда успевает обезвреживаться в организме, но прежде всего, с токсическим действием на ЦНС, которое возникает при достижении определенной концентрации яда в крови. При массивном поступлении синильной кислоты быстро создается поражающая концентрация в крови, так как большая часть яда не успевает диффундировать в ткани.

Следовательно, при больших концентрациях синильной кислоты наблюдается подскок ее токсичности. Не случайно нет единого мнения о величине токсодозы для человека, так как авторы, вероятно, исходят из различных ее концентраций и экспозиций: В.М. Карасик (1963), У.Тан с соавторами (1970) считают LK_{50} равной 1 мг·мин/л, С.Н. Голиков с соавторами (1970) – 1,5-2 мг·мин/л, а по данным ВОЗ – 5 мг·мин/л (цит. по Н.В. Саватееву, 1978).

При определении для человека смертельной дозы синильной кислоты при подкожном введении или приеме ее внутрь авторы

более единодушны, считая ЛД₁₀₀ равным 0,7-1,0 мг/кг (Б.И.Предтеченский, 1941, Черкес А.И., 1964, Голиков С.Н., 1972 и др.)

В организме отравленного из цианистых соединений угольная кислота выделяет синильную кислоту, количество которой и определяет их токсичность. На этом основании и, приняв для человека ЛД₁₀₀ HCN = 1 мг/кг, смертельная доза при приеме внутрь цианистого натрия была определена 1,8 мг/кг, а цианистого калия 2,5 мг/кг (Франке 3.1973, Саватеев Н.В., 1978 и др.).

Выше приведенные нами теоретические расчеты по влиянию синильной кислоты на концентрацию водородных ионов в организме отравленного показали, что минимальная смертельная концентрация в крови HCN равна 0,24 мг/л, а приводящая к немедленной гибели 1,04 мг/л.

Фактическая токсичность синильной кислоты и ее солей, определенная и обобщенная в практике случайных отравлений, а так же экстраполяция данных полученных в эксперименте на человека, в целом показывают сходные результаты и косвенно подтверждают принципиальную правильность приведенных расчетов. Опираясь же на расчеты и учитывая подскок токсичности HCN при высоких ее концентрациях, можно утверждать, что для человека при 1 минутной экспозиции даже ЛК₁₀₀, вряд ли превысит 1 мг·мин/л. При парентеральном введении доза 1 мг/кг вызовет смерть в течение первых минут. Вероятно, следует согласиться с мнением Б.И. Предтеченского (1941), что смертельная доза синильной кислоты при подкожном введении равна 0,8 мг/кг. А, следовательно, смертельная доза цианистого натрия при парентеральном введении человека составит 1,45 мг/кг, а цианистого калия 2,0 мг/кг.

Токсичность цианистого натрия для крыс при его внутрибрюшинном введении по данным Саватеева Н.В., Тонкопия В.Д., Фролова С.Ф. (1969) ЛД₅₀ равна 7 мг/кг, та же доза KCN в опытах Антонова Л.М., Гастеевой С.В., (1971) дала 20% летальных исходов. Токсичность используемого нами

(М.И.Зверев с соавторами, 1980) цианистого натрия для белых крыс, определенная по методу Литчфилда и Уилкоксона (М.Л. Белинский, 1963), оказалась равной при подкожном введении ЛД₅₀ (7,29÷8,35)мг/кг при Р=0,05; ЛД₁₆=7,2 мг/кг и ЛД₈₄=8,6 мг/кг.

Для выявления влияния лекарственных средств на клинику и исход отравления цианидами, мы исходили из предложения Прозоровского В.Б., (1967) использовать для этой цели ЛД₉₉ , которая вычислялась по формуле:

$$ЛД_{99} = ЛД_{50} + 2,3 \cdot \frac{ЛД_{84} - ЛД_{16}}{2}$$

В опытах было выявлено, что имеется обратная зависимость между временем развития картины отравления и дозой введенных цианидов. Так, для ЛД₁₆ время развития судорог оказалось равным 18 минутам, для ЛД₅₀ – 14,5 минутам, ЛД₈₄ – 8,5 минутам, ЛД₉₉ – 7 минутам и дальнейшее увеличение дозы цианидов ведет к медленному сокращению времени развития судорог. Следовательно, время развития судорог при отравлении цианидами является показателем величины введенной дозы, что может иметь практическое значение, например при проверке токсичности новой партии цианидов, при проведении опытов на ограниченном числе животных.

При демонстрации на животных клиники и лечения поражений цианидами целесообразно использовать ЛД₁₆ , так как эта доза вызывает у всех крыс судороги и дает малую летальность даже без лечения.

ЛД₅₀ цианида натрия для белых мышей при подкожном его введении оказалось в наших экспериментах равным 6,23 мг/кг, при внутрибрюшной аппликации по данным Щур Е.М., Курлянского Б.А. (1978) ЛД₅₀=4,3 мг/кг, а для цианистого калия ЛД₁₀₀=6 мг/кг (Иванов К.П. ,1959).

По нашим данным при внутримышечном введении цианида натрия ЛД₁₀₀ для кроликов равно 2,63 мг/кг.

Внутривенная инъекция NaCN в дозе 2-2,2 мг/кг в опытах О.Ф. Квасенко (1962) вызывала 100% гибель кошек. В наших

экспериментах LD_{100} для кошек цианистого натрия было равно 2,0 мг/кг.

Свойство цианидов вызывать тяжелое отравление в значительно меньшей дозе при внутривенном введении, чем при внутримышечном и подкожном введении, можно использовать при демонстрации на животных клиники и лечения отравления цианидами. Например, при внутривенной инъекции цианида натрия кролику в дозе 1 мг/кг в малом объеме (0,3-0,4 мл) через несколько секунд («на кончике иглы») развивается клиника тяжелого отравления с остановкой дыхания и выраженными клонико-тоническими судорогами. Дачей амилнитрита и проведением искусственного дыхания, сравнительно легко спасти животное: метгемоглобин уменьшает концентрацию водородных ионов в крови, а кроме того возможна диффузия части HCN в ткани. Все это приводит к резкому падению концентрации водородных ионов в крови и быстрому купированию симптомов отравления. Выраженных симптомов ни гипоксемической (из-за спадения легких), ни тканевой гипоксии не развивается, поэтому выздоровление животного наступает быстрее, чем при подкожном или внутримышечном введении цианидов.

У человека синильная кислота в капельно-жидком и газообразном состоянии проникает через неповрежденную кожу и слизистые, не оказывая на них воспалительно-некротического действия, но вызывая через непродолжительный скрытый период невыраженное раздражение нервных окончаний: покалывание, жжение, болезненность. Кожа в месте проникновения яда краснеет. При нанесении на 5 см² кожи собаки HCN, она погибает через 46 минут (Кальвери с соавторами, цит. по Н.В. Лазареву, 1963). Опыты на животных, а так же на себе, убедительно показали, что высокие концентрации паров синильной кислоты (5,5 мг/л и выше) способны вызывать отравление через кожу. Голиков С.Н. с соавторами (1972) полагают, что находясь в противогазе, но без средств защиты кожи, в атмосфере с концентрацией HCN выше

0,5 мг/л длительно или при 7-12 мг/л в течение 5-10 минут возможно развитие тяжелого отравления.

Синильная кислота хорошо растворяется в воде и липидах, медленно реагирует с другими соединениями из-за малой диссоциации ее молекул. Эти свойства HCN и позволяют легко преодолевать барьерную функцию кожи, и в этом отношении синильная кислота среди отравляющих веществ не имеет себе равных. Об этом свидетельствуют следующие эксперименты на четырех опытных группах крыс. На хвост животным накладывали жгут и помещали в герметически закрытую трубку, в которую вводилась синильная кислота в количестве соответствующем ее подкожному введению: 5 ЛД₉₉ крысам 1-ой опытной группы, 10 ЛД₉₉ – второй, 25 ЛД₉₉ – третьей и 50 ЛД₉₉ четвертой. После 45 минутной экспозиции хвост извлекался из трубки и с него снимался жгут. Через 3-5 минут после снятия жгута животные 2-4 группы погибали, а у крыс 1 группы развивалась клиника тяжелого отравления, но они выживали. Видимо, увеличив время контакта паров синильной кислоты с лишенным кровообращения хвостом крысы, можно добиться тяжелого или смертельного отравления при введении в стеклянную трубку всего 2-3 ЛД₉₉ HCN. Но и эти опыты убедительно показывают, что защитная функция кожи от проникновения синильной кислоты не велика, и в хвосте с наложенным жгутом HCN накапливается в смертельных или токсических дозах. Однако диффузия яда мала. Если вышеописанный эксперимент на крысах провести без наложения жгута на хвост, то смертельного отравления не разовьется даже при введении в стеклянную трубку 50 ЛД₉₉ HCN. Через 4-6 минут от начала затравки будет регистрироваться клиника отравления вначале легкой степени, а затем средней тяжести с выраженной одышкой, розовой окраской ушей, конечностей, хвоста, но тяжесть отравления не будет прогрессировать. Это, вероятно, связано с тем, что площадь поступления яда через хвост не велика, а выделения через легкие огромные.

Несмотря на удивительную способность синильной кислоты проникать через неповрежденную кожу, по-видимому, следует признать: возможность смертельного или тяжелого поражения при нахождении в атмосфере с высокой концентрацией HCN без средств защиты кожи, но при надежно защищенных органах дыхания, невелика и не только на поле боя, но и в закрытых помещениях.

Несколько завышенная оценка опасности перкутанного поражения парами синильной кислоты большинством авторов связана с тем, что наблюдая у человека через 8-15 минут при воздействии на кожу паров HCN с содержанием 10-20 мг/л развитие симптомов легкого, а затем и первые признаки отравления средней тяжести, эксперимент прекращался. Далее делалось предположение, что, увеличив концентрацию синильной кислоты в воздухе или экспозицию в 2-3 раза, можно добиться тяжелого отравления у человека. Однако такая экстраполяция не верна, так как рост содержания HCN в атмосфере не приводит к аналогичному возрастанию проникновения яда через кожу.

Нанесение синильной кислоты в капельножидком состоянии на ограниченные поверхности кожи крысы ($\frac{1}{4} \div \frac{1}{3}$ площади хвоста) приводят к кратковременному развитию клиники отравления 1-2 степени тяжести. Однократное смачивания всего хвоста быстро приводило к развитию тяжелого отравления и гибели животных, если им не оказывалась помощь. Имея температуру кипения 26° и высокую летучесть, синильная кислота очень кратковременно находится на коже, но все, же за этот период может успеть проникнуть в организм даже смертельная доза яда. Поступает она в кровь со значительной поверхности, неизмеримо большей, чем при подкожной или внутримышечной инъекции цианистых соединений. Поэтому во многом напоминает внутривенное введение, в течение первой минуты развиваются клонико-тонические судороги, но так как основная масса синильной кислоты еще не успела

распространиться в ткани и находится в крови, при быстром оказании помощи животным, несмотря на молниеносную форму отравления, их легко спасти.

Франке З.,(1973) приводит случай, когда человека почти полностью облили синильной кислотой, он получил тяжелое отравление, но его все же удалось спасти.

Итак, хотя синильная кислота относится к нестойким отравляющим веществам, попадание ее в капельножидком состоянии на значительные поверхности кожи (например, руку или ногу) может вызвать тяжелое отравление.

Но в отличие от тяжелых перкутанных поражений нервнопаралитическими ОВ, где даже своевременно начатое лечение чаще всего неэффективно, отравление синильной кислотой через кожу при быстром оказании медицинской помощи будет иметь, как правило, благоприятный исход.

Хлорциан, наряду с общетоксическим действием, обладает выраженным местным раздражающим действием на слизистые оболочки. Для человека начальная раздражающая концентрация – 0,002 мг/л, непереносимая -0,06 мг/л и смертельная – 4мг·мин/л (С.Н. Голиков, 1972). По данным ВОЗ ЛД₅₀ для хлорциана равно 11мг·мин/л (Н.В.Саватеев, 1978).

Концентрация хлорциана для животных: 1мг/л в течении 3 минут смертельна для мышей, 3мг/л при 2 минутном воздействии – для кролика, 0,28 мг/л при 15 минутной экспозиции – для кошек (обобщенные результаты различных авторов Н.В. Лазаревым, 1963).

Амигдалин – природное цианистое соединение имеет сравнительно невысокую токсичность, смертельную дозу для человека содержит 40 г. горького миндаля или 100 очищенных семян абрикоса, что соответствует 1 г амигдалина в сочетании с эмульсином (Михельсон, 1872, цит. по И.С. Бадюгину, 1974).

Исследования В.Д. Рагозина с соавторами (1963) показали, что для мышей ЛД₅₀ амигдалина натошак равно 600 мг/кг, а после еды 720 мг/кг, для крыс соответственно 530 мг/кг и 720 мг/кг. При скармливании 300-400 мг/кг - отмечалась адинамия,

понижение пищевой возбудимости, одышка, цианоз слизистых оболочек, лап и хвоста, затем развитие судорог. В дозе выше 500 мг/кг температура падала на 0,5-3,5⁰, снижалось артериальное давление, усиливалось мочеотделение, одышка, снижалось количество лейкоцитов, тромбоцитов и ретикулоцитов. При смертельных отравлениях патологоанатомические изменения были характерны для отравления цианидами.

Обезвреживание цианистых соединений в организме

Устойчивость животных к цианистым соединениям Лэнг (цит. по Э.Р.А. Мируэдзеру, 1960) связывал с количеством фермента в печени, почках и мозговом веществе надпочечников, катализирующего превращение цианидов в роданиды. Этот фермент первоначально был назван роданезой, но спустя 20 лет автор признал, что функция этого фермента не выяснена. А.И. Черкес (1964) считал также, что большая часть синильной кислоты подвергается в организме химическим превращениям, вступая главным образом в реакции с серой с образованием роданистых соединений, которые выводятся с мочой.

По мнению Э.Р.А. Мируэдзеру, (1960) некоторое количество циана образуется в организме в процессах метаболизма и выделяется со слюной в норме в количестве около 0,01% в виде тиоцианата, поэтому при нахождении в атмосфере с концентрацией 0,011 мг/л синильной кислоты у человека оказывается достаточно защитных механизмов для ее дезинтоксикации.

До настоящего времени остаются не ясными не только пути обезвреживания цианистых соединений, но и время их нахождения в организме отравленного при попадании 1-2 смертельных доз и при приеме многих смертельных доз. Цианиды находят, особенно в желудке пострадавшего, спустя продолжительное время после смерти (В.Н. Наумов, 1975).

В организме угольная кислота вытесняет из цианистых соединений синильную кислоту, ее количество и время нахождения в крови и тканях определяют в конечном итоге токсическое действие.

Синильная кислота – слабая кислота с малой константой ионизации, поэтому скорость ее реакций при обычной температуре и без катализаторов не велика. В тоже время, ее температура кипения 26^0 - низкая, водные растворы нестойкие, в организме имеется большое количество соединений, с которыми может реагировать синильная кислота: аминокислоты, сахара, ферменты, в том числе и цитохромоксидаза, метгемоглобин (в норме его 1-4 %) и др.

Скорость взаимодействия HCN с тканями может характеризовать время ее детоксикации в конечности с наложенным жгутом. Так, наложив жгут на конечность, введя затем в нее дозу цианидов и снимая жгут через различное время, можно по развивающейся клинической картине судить о количестве необезвреженного яда.

В нами проведенных экспериментах на четырех опытных группах крыс, жгут накладывался на заднюю конечность, в которую вводился цианистый натрий в дозе $LD_{99}=9,41$ мг/кг. У животных первой группы жгут снимался через 15 минут, у второй через 30 минут, у третьей – через 45 минут и у четвертой через 60 минут.

Проведенные исследования показали, что тяжесть развивающегося отравления зависит от времени снятия жгута: чем позже он снимался, тем отравление легче и прогноз благоприятней (табл.3).

При введении в конечность 2 LD_{99} и снятии жгута через 60 минут развивалось смертельное травление, при инъекции яда в той же дозе в две конечности и снятии также через 60 минут часть животных выживала. Отсюда вывод: обезвреживание цианидов зависит не только от времени, но и от количества биосубстрата, с которым они реагируют. Хотя все же ведущее значение имеет время взаимодействия.

Табл.3. Выживаемость крыс при введении цианида натрия ЛД₉₉ в конечность с наложенным жгутом и снятии его в различные сроки

Группы животных	Кол-во животных	Время снятия жгута мин.	Выжило кол-во	Выжило в %	Р
1 – опытная	12	15	0	0	-
2 – опытная	12	30	6	50	<0,01
3 – опытная	12	45	12	100	<0,01
4 – опытная	12	60	12	100	<0,01

Предельные возможности организма по обезвреживанию и выведению синильной кислоты, определяет максимальная мощность дозы (максимальное количество в единицу времени) не приводящая к смертельному исходу при многочасовом (5-6) парентеральном введении.

В опытах проведенных нами на крысах цианистый натрий вводился дробно от $\frac{1}{10}$ ЛД₉₉ до $\frac{1}{4}$ ЛД₉₉, в заданном темпе, так чтобы суммарная доза яда составляла: 1 ЛД₉₉/час, 0,75 ЛД₉₉/час и 0,5 ЛД₉₉/час. Было выявлено, что исход отравления зависел в основном от суммарной мощности цианида натрия и практически не зависел от дробности и темпа введения: все животные, получившие 1 ЛД₉₉/час, погибали в течение второго часа, 0,75 ЛД₉₉/час – в течение 3-5 часа и 0,5 ЛД₉₉/час выживали при 6 часовой загрузке. Следовательно, при дробном введении цианидов в организме крысы может детоксицироваться кратковременно 0,75 ЛД₉₉/час цианидов, максимальная возможность (6 часов и более) обезвреживания равна 0,5 ЛД₉₉/час.

В одной конечности с наложенным жгутом обезвреживается около 0,5 ЛД₉₉/час цианида натрия, а целом организме – до 0,75 ЛД₉₉/час, то есть всего на $\frac{1}{3}$ больше. В крови и мышцах по

данным Лэнга нет фермента, катализирующего превращение цианидов в роданиды и поэтому в конечности с остановленным кровообращением детоксикация синильной кислоты должна идти по иному пути, который и является основным и для целого организма. В крови и тканях отравленного цианистыми соединениями, по-видимому, происходят преимущественно реакции, при которых HCN ведет себя как кислота с диссоциацией на циан ион и протон, вступая затем во взаимодействие с кетонами, альдегидами, непредельными и другими соединениями. Медленность этих реакций связана с малой ее диссоциацией.

Реакции, в которых HCN ведет себя как нитрил (в их числе взаимодействие с серой и гидролиз), должны иметь второстепенное значение. Следует обратить внимание, что, несмотря на низкую температуру кипения, синильная кислота медленно выделяется из организма.

Температура кипения синильной кислоты 26° , температура крови человек 37° (у животных выше), если зараженная HCN кровь будет находиться не в сосудах, а в открытой емкости, то синильная кислота должна испариться.

В опытах на четырех кроликах проверили: находится ли в первое время после затравки синильная кислота в организме затравленного в несвязанном состоянии и можно ли спасти животное, давая возможность HCN испариться из крови.

Всем кроликам внутривенно ввели гепарин в дозе 4000 ЕД/кг, затем подкожно ввели цианид натрия в дозе ЛД₁₀₀ и через минуту из одной вены шприцем забирали кровь выливали в открытую теплую емкость, а затем вводили в другую вену. Такая процедура повторялась несколько раз. Кроликов удалось спасти без использования лекарственных средств.

Опыт подтвердил, что некоторое время после затравки синильная кислота находится в организме в несвязанном состоянии, в открытом сосуде она испаряется из крови. Это, видимо, и является причиной, что у ряда исследователей при определении кислотно-щелочного состояния у затравленных

цианидами животных регистрировался алкалоз. При глубоком и частом дыхании углекислый газ выдыхался, а синильную кислоту они теряли.

При определении кислотно-щелочного состояния у затравленных цианидами животных необходимо ввести гепарин в дозе 4000 ЕД/кг. Через 30 минут вводится цианид натрия в исследуемой дозе. При развитии судорог забирается кровь охлажденным в морозильной камере шприцем, выливается в охлажденный стеклянный стаканчик ионометра универсального, и измеряется рН.

Глава 2

Клиника отравления

Клиника острого отравления

Вопросы клиники острого отравления цианистыми соединениями в практике лечения случайных отравлений и в опыте на животных хорошо изучены и освещены в трудах отечественных и зарубежных авторов (Schwab R, 1929; Wirth W., 1936; Изергина А.Ю., 1938; Предтеченский Б.И., 1941; Костюкова С.З., 1946; Беленький М.Л., 1950; Черкес А.И., 1943, 1964; Квасенко О.Ф., 1962; Голиков С.Н., 1972; Молчанов Н.С., Гембицкий Е.В., 1973; Бадюгин И.С., 1974; Саватеев Н.В., 1978 и др.).

Скрытый период при отравлении цианидами короткий. При ингаляционном воздействии из-за большой и хорошей всасывающей способности альвеол, он практически отсутствует, при попадании в желудок или инкорпоральном введении (в опытах на животных) в зависимости от дозы – равен от 3 до 25 минут.

Клиническая картина острого отравления характеризуется бурным развитием и скоротечностью. Различают крайне тяжелую молниеносную форму интоксикации, при вдыхании воздуха с высокой концентрацией летучих цианистых соединений, при проглатывании значительных количеств синильной кислоты или цианидов. В наших экспериментах у крыс крайне тяжелой формы отравления цианидами требовалось всего 1,3-1,5 ЛД₁₀₀ цианида натрия. Видимо, молниеносная форма поражения в очаге синильной кислоты или хлорциана будет нередкой.

При этой форме отравления после кратковременного возбуждения человек вскрикивает, теряет сознание, падает, развиваются кратковременные судороги, дыхание прекращается, кровяное давление после кратковременного подъема, падает, далее останавливается сердце и через 15 минут наступает смерть.

К крайне тяжелой форме отравления следует, очевидно, относить и те случаи, при которых судорожный синдром развивается в первые 3-5 минут после попадания яда в организм. Клиническая картина интоксикации прослеживается как бы в ускоренном темпе, все нижеописанные симптомы характерны для данной патологии, а гибель пострадавшего наступает при сохранившейся алой окраске кожных покровов и видимых слизистых. Эта окраска один из показателей сохранения перед смертью достаточности воздухообмена в легких. Она позволяет предполагать, что в патогенезе крайне тяжелого отравления ведущим является непосредственное действие синильной кислот на ЦНС – на ее жизненно важные центры, а не гипоксия.

При попадании в организм меньшего количества цианистых соединений развивается замедленная форма интоксикации, при которой клинические симптомы нарастают в течение 15-30 минут, а затем гибель может наблюдаться в течение нескольких часов после отравления. В клинической картине замедленной формы тяжелого отравления прослеживаются четыре стадии интоксикации: начальных явлений, одышки, судорожная и паралитическая.

Стадия начальных явлений. Для первых признаков отравления характерны, в основном, субъективные расстройства: пострадавший ощущает запах горького миндаля, царапание в горле, жгуче-горький, металлический вкус во рту, онемение слизистых рта и зева, сжимающую боль в груди, в сердце, сильную головную боль, головокружение, шум в ушах, биение пульса в височных артериях, чувство страха. Появляется усиленное слюнотечение, тошнота, иногда рвота и позывы на стул. Дыхание учащенное, тахикардия или брадикардия, небольшое увеличение артериального давления.

Стадия одышки (диспноэтическая). Стеснения и боли в груди усиливаются, боли в сердце напоминают стенокардические приступы, нарастает общее беспокойство и чувство страха смерти, общая слабость, пострадавший падает, сознание утрачено. В этой стадии отмечаются глубокие нарушения функции дыхания, связанного с одной стороны с

наличием в крови еще достаточно высокого содержания синильной кислоты – раздражителя дыхательного центра и постепенного спадения легких из-за диффузии газа в плевральную полость – с другой. Частое дыхание постепенно замедляется, но становится еще более глубоким. Одышка приобретает инспираторный характер с коротким вдохом и с апноэтическими паузами.

Кожные покровы и видимые слизистые имеют ярко-розовую алую окраску. Венозная кровь имеет высокое содержание оксигемоглобина и низкое карбогемоглобина, артериовенозная разница уменьшается (А.И. Черкес, 1964). В конце стадии одышки из-за нарастающего коллапса и ухудшения вентиляции легких интенсивность ярко-розовой окраски кожных покровов и слизистых уменьшается, несколько увеличивается артериовенозная разница по кислороду и содержание в венозной крови карбогемоглобина.

Резко выражен экзофтальм, ранее он мог периодически сменяться на эндофтальм, мидриаз.

Регистрируется постепенное развитие брадикардии. Прогрессирующая брадикардия рассматривается как плохой прогностический признак. Пульс напряженный. Мышечный тонус повышается, появляются фибриллярные подергивания отдельных групп мышц, ригидность затылочных мышц.

Судорожная стадия. Дыхание становится редким, затрудненным, аритмичным, во время судорог отсутствует.

После кратковременного возбуждения развиваются клонико-тонические судороги с тризмом и частым прикусыванием языка.

Приступ судорог длится 30-40 секунд, реже до 2-3 минут, таких приступов может быть несколько. Так как мышечный тонус все время повышен и имеется мышечная дрожь, то иногда создается впечатление, что приступ судорог очень длительный.

Сознание отсутствует, роговичный рефлекс вялый, зрачки на свет не реагируют. Пульс замедлен, аритмичный. Возможно нарушение атриовентрикулярной проводимости с развитием

полного блока. Артериальное давление падает из-за пареза, а в дальнейшем паралича сосудистого русла.

Затравленные цианидом натрия животные в этой стадии хватают ртом воздух, напрягается вспомогательная дыхательная мускулатура, пытаются расправить спавшиеся легкие, но если это им не удастся, развивается приступ судорог, после которого следует очередная безуспешная попытка восстановить воздухообмен в легких, так может повториться несколько раз.

Паралитическая стадия. Судороги прекращаются, развиваются явления общего паралича с утратой чувствительности и рефлексов, мышцы расслаблены, происходит непроизвольное мочеиспускание и дефекация. Пострадавший находится в глубоком коматозном состоянии, с катастрофическим падением артериального давления. Пульс частый слабого наполнения, аритмичный. Дыхание очень редкое, видимо, из-за недостаточного раздражения дыхательного центра, так как синильная кислота к этому времени практически исчезла из крови, вследствие ее реакции с различными соединениями, а уровень углекислоты низкий (выделилась при частом и глубоком дыхании плюс гипоксия). То есть отсутствует и патологический, и недостаточен физиологический раздражители дыхательного центра. Организмом делаются последние попытки восстановить воздухообмен в спавшихся легких: привлекаются вспомогательные мышцы, при каждом вдохе открывается рот, но сил сделать глубокий вдох уже нет. Через некоторое время дыхание останавливается. Сердце еще несколько минут может продолжать сокращаться, так как имеет наряду с центральными, автономные механизмы регуляции, но из-за недостатка биоэнергетических компонентов вскоре останавливается и оно.

Характерным показателем отравления цианидами является значительное снижение температуры тела, оно отражает нарушение кислотно-щелочного равновесия в организме и окислительно-восстановительных процессов в клетках и может быть зарегистрировано уже в конце стадии одышки, но по мере развития патологии падение температуры прогрессирует. Кожные покровы в паралитическую стадию замедленной формы

отравления имеют пепельно-серый цвет и холодные на ощупь. Цвет кожи указывает на резкое падение в крови содержания оксигемоглобина, вследствие глубокого нарушения вентиляции спавшихся легких, а так же снижения карбогемоглобина из-за угнетения тканевого дыхания. Эти данные позволяют придать ведущее значение в патогенезе тяжелой степени замедленной формы отравления смешанной гипоксии (гипоксемической и тканевой).

При попадании в организм сравнительно небольших количеств яда или в растянутые во времени сроки, возможны случаи отравлений легкой и средней степени.

Клиническая картина легкого отравления укладывается, в основном, с симптоматику вышеописанных начальных явлений. Постепенно неприятные ощущения ослабевают, хотя некоторое время еще остается мышечная слабость, выявленная при малой физической нагрузке, головная боль, нарушение сна, иногда тошнота. Полное выздоровление наступает через 2-3 дня.

При отравлении средней тяжести, субъективные и объективные данные соответствуют клинике стадии одышки. При прекращении действия яда или выносе пострадавшего из зараженной зоны, он быстро приходит в сознание. Основные проявления интоксикации сравнительно быстро купируются. Но в течение нескольких дней отравленные жалуются на общую слабость, недомогание, чувство разбитости, головную боль, плохой сон. Часто беспокоят стенокардические боли в области сердца. Регистрируется в это время лабильность пульса и артериального давления. Обычно выздоровление наступает через 4-6 суток.

При тяжелых отравлениях скорость выздоровления, выраженность и стойкость последствий, прежде всего, будут зависеть от дозы яда и времени начала лечения, что в конечном итоге определит длительность и выраженность гипоксии, в которой будет находиться пострадавший.

Потребляя огромное количество энергии, и имея крайне ограниченные ее запасы, центральная нервная система особенно

чувствительна к гипоксии. Поэтому перенесенная интоксикация будет проявляться, прежде всего, функциональными и органическими нарушениями нервной системы. Первые 1-2 недели у пострадавшего регистрируется патологическая истощаемость нервной системы: парезы и параличи отдельных групп мышц. Для отдаленных последствий характерно развитие токсической энцефалопатии. Перенесшие отравление длительно жалуются на головную боль, головокружение, снижение работоспособности, расстройства сна.

При отравлении синильной кислотой крыс, В.Н. Мешков (1980) в легких наблюдал повреждение сурфактантных систем. Видимо, не только увеличение давления газа в плевральной полости, но и изменение сурфактантных систем вызывают при тяжелых отравлениях нарушение газообмена в легких. По этой причине одним из самых частых осложнений являются пневмонии.

Гипоксия, токсические метаболиты, образующихся при катаболических окислительно-восстановительных реакциях, изменение кислотно-щелочного равновесия приводят нередко к нарушениям функции сердечнососудистой системы. С.З. Костюкова (1946) связывает эти изменения с образованием ишемических очагов в миокарде, возникающих из-за кислородного голодания. Молчанов Н.С., Гембицкий Е.В., (1978), кроме того, придают значение прямому токсическому действию синильной кислоты на нервную систему, коронарные сосуды и непосредственно на миокард.

Особенности отравления галоидцианидами

Из галоидцианидов особый интерес представляют хлорциан и бромциан. Эти соединения обладают, наряду с общетоксическим действием, в малых концентрациях местным раздражающим действием на слизистые оболочки глаз и дыхательных путей. При попадании в зараженную атмосферу у пострадавшего немедленно, так как скрытый период отсутствует, развивается слезотечение, светобоязнь, насморк, жжение и боли

в носоглотке и за грудиной, кашель, иногда тошнота и рвота. При длительном нахождении в атмосфере с невысокой концентрацией этих ядов развивается патология, напоминающая действие удушающих ОВ с характерной клинической картиной токсического отека легких.

Дифференциальная диагностика отравлений

Диагностика отравлений цианистыми соединениями не представляет большой трудности, когда известно, с каким соединением работал пострадавший, а так же по специфическому запаху горького миндаля от его одежды, волос и выдыхаемому воздуху. Если больной находится в сознании, то важное значение имеют указания на онемение слизистых рта и зева, стеснение в груди и внезапно возникшую одышку. Характерные симптомы отравления в предсудорожный период: частое и глубокое дыхание, алая окраска кожи и слизистых, склонность к брадикардии и ряд других признаков интоксикации (таблица 4) позволяют дифференцировать отравление цианистыми соединениями от отравления угарным газом и фосфорорганическими соединениями.

В паралитическую стадию интоксикации дифференциальная диагностика может представлять определенные трудности, так как некоторые характерные признаки отравления цианистыми соединениями исчезают: брадикардия сменяется тахикардией, глубокое и частое дыхание – поверхностным и частым, алая окраска кожных покровов и слизистых – пепельно-серой. Однако совокупность объективных данных для каждой патологии позволяет правильно поставить диагноз.

Табл.4. Характерные признаки в предсудорожный период тяжелого отравления цианистыми соединениями, угарным газом и фосфорорганическими соединениями

Признаки отравления	Цианистые соединения	Угарный газ	Фосфорорганические соединения
Скрытый период	Короткий	Продолжительный	Короткий
Скорость развития клиники	Быстрая	Медленная	Быстрая
Окраска кожи и слизистых	Алая	Бледная с малиновыми пятнами	Бледная или цианотичная
Состояние пульса	В начале тахикардия, в дальнейшем брадикардия	Тахикардия	В начале брадикардия, в дальнейшем тахикардия
Состояние дыхания	Глубокое, частое	Поверхностное, частое	Поверхностное, частое
Изменение крови	Кровь алая, повышенное содержание оксигемоглобина	Кровь малиновая, повышенное содержание карбоксигемоглобина	Кровь темная, сниженное содержание оксигемоглобина
Состояние зрачков	Мидриаз	Нет характерных изменений	Миоз

Фосфорорганические и цианистые соединения являются фармакологически активными веществами, и поэтому после короткого скрытого периода развивается клиника отравления с развитием клонико-тонических судорог. Но в основном этими проявлениями и ограничивается сходство между этими в целом, разными патологиями. Сужение зрачков, бронхоспазм, бронхорея и нарушение функции желудочно-кишечного тракта позволяет сравнительно легко диагностировать отравление ФОС.

Бледный цвет кожи с малиновыми пятнами, малиновый цвет крови с наличием большого содержания карбоксигемоглобина, слабо выраженный судорожный синдром, медленно развивающаяся клиническая картина интоксикации свидетельствуют об отравлении угарным газом.

Патологоанатомические изменения

Наблюдаемые при отравлении цианистыми соединениями патологоанатомические изменения зависят, прежде всего, от скорости наступления смерти, а также и времени проведения вскрытия.

При крайне тяжелой («молниеносной», апоплексической) форме интоксикации при вскрытии только что погибших, трупные пятна светло-красного цвета, такую же окраску имеет и скелетная мускулатура, сердце, легкие и некоторые другие органы; печень, селезенка и почки вишнево-красного цвета, от них пахнет горьким миндалем. Однако алая окраска кожи и внутренних органов быстро исчезает (Б.И. Предтеченский, 1941).

Особенно выраженные изменения находят в центральной нервной системе. Мозговые оболочки и вещество отечны, полнокровны, с кровоизлияниями и с тромбозом сосудов. П.Е. Снесарев (1939, 1961) обращал внимание на симметрично расположенные очаги некроза в подкорковых ганглиях, полагая, что физико-химическое взаимодействие синильной кислоты с веществом мозга, несомненно, имеет место, но наблюдаемые очаги вторичного ишемического происхождения вследствие циркуляторно - трофических расстройств. Сокращение артерий

и одновременное расширение вен и капилляров приводит к стазам, способствует тромбообразованию, нарушает питание нервной ткани.

В спинном мозге в оболочках значительные кровоизлияния, в ганглиозных клетках, главным образом в передних рогах, развивается хроматоллиз, вакуолизация, сморщивание или разжижение (Бейн с соавторами цит. по С.С. Вайль, 1958).

Сердце без особых изменений, встречаются точечные кровоизлияния под эпикардом и эндокардом. Легкие в спавшемся состоянии, на разрезе ткань воздушна, сосуды инъецированы, иногда слабый отек легкого, под плеврой точечные кровоизлияния. Слизистая трахеи и бронхов иногда умеренно гиперемирована, возможно наличие в трахее и бронхах небольшого количества пенистой жидкости (Б.И. Предтеченский, 1941).

У погибших от замедленной формы отравления патологоанатомические изменения имеют некоторые особенности. Кожные покровы и слизистые пепельно-серого или землистого цвета. На вскрытии типичная картина асфиктических состояний: полнокровие внутренних органов с множественными мелкими кровоизлияниями в серозных оболочках, селезенка анемична.

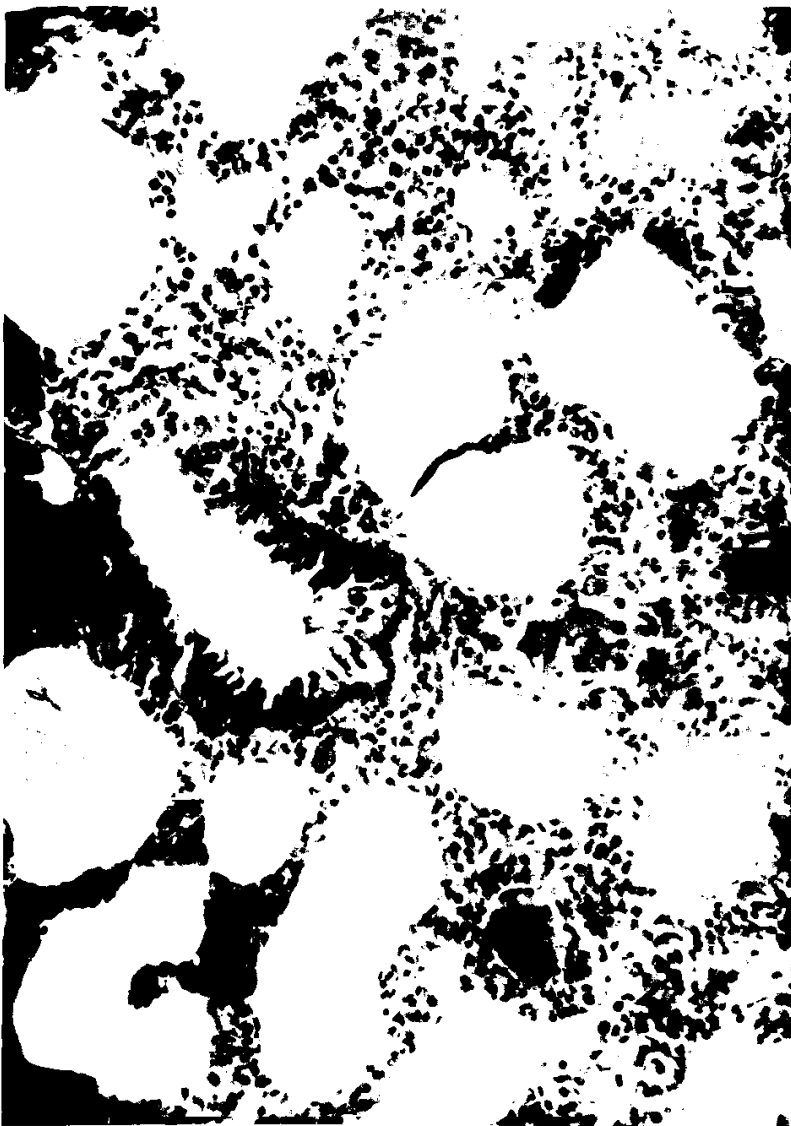


Рис. 2. Легкое. Рассеянные мелкоочаговые ателектазы. Отдельные вздутые альвеолы с истонченными альвеолярными перегородками. Полуспавшиеся бронхиолы. Сосуды заполнены эритроцитами. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 10*10.

Проведенные нами (М.И. Зверев, И.А. Настас, 1980) гистологические исследования легких крыс, затравленных цианидом натрия в дозе ЛД₈₄, с развитием у них замедленной формы отравления показали (рис. 2): в легких повсеместно рассеянные очаги ателектаза, в этих местах орган утрачивает свою обычную структуру: альвеолы спавшиеся, межальвеолярные перегородки не контурируют, легочная паренхима представлена сплошной массой тесно расположенных клеточных элементов. Между островками спавшегося легкого располагаются вздутые альвеолы. В отдельных участках межальвеолярные перегородки истончены и разорваны, а альвеолы, сливаясь между собой образуют довольно крупные воздухоносные пузыри. Бронхиолы полуспавшиеся, эпителий их разрыхлен, кое-где слущен. В единичных образуются мелкие слизистые пробки. Ткань легкого неравномерно полнокровна, наряду с полуспавшимися сосудами попадают такие, просвет которых заполнен склеившимися эритроцитами.

Глава 3

Патогенез отравления

Из цианистых соединений в организме угольная кислота вытесняет синильную, последняя и определяет в основном происходящие патологические сдвиги. Эффективность антидотной терапии, основанной на обезвреживании синильной кислоты, свидетельствует, что она находится в несвязанном состоянии некоторое время в крови и тканях пострадавшего. В проведенных нами опытах на крысах затравленных цианидом натрия было показано, что яд длительно находится в организме животных: в конечности с наложенным жгутом в течение часа детоксицируется около 45%, а при дробном введении в целом организме не более 75%. Будучи слабой кислотой, синильная кислота, тем не менее, должна оказывать влияние на кислотно-щелочное равновесие. И несложные расчеты показали, что если она не будет связана в организме, то при дозе 1 мг/кг рН сдвинется от 7,4 до 6,8.

Концентрация водородных ионов у человека обладает поразительным постоянством и диапазон совместимых с жизнью колебаний рН равен 7,0 – 7,8 (А. Ленинджер, 1974). Для противодействия резким изменениям рН в организме имеются два защитных механизма: буферный и компенсационный. Буферный механизм представлен бикарбонатными, фосфатными солями, катионами Na, K, Ca, Mg и анионами белка, который срабатывает быстро. Компенсационный: для дыхательной компенсации требуются часы, а для метаболической – дни (Т. Рут, 1978).

При отравлении цианидами буферный механизм поддержания кислотно-щелочного равновесия оказывается неэффективным. Синильная кислота не в состоянии вытеснить ни угольную, ни фосфорную кислоту из их солей, не взаимодействует она и с белковым буфером, основным катионом которого является натрий. Если бы даже такая реакция и протекала, все равно угольная кислота вытеснила бы синильную из ее натриевой соли.

При отсутствии положительного результата у буферного механизма регуляции рН, включаются компенсационные: дыхательный, а при необходимости и метаболический.

В опытах Т.А. Мельниковой (1952) было установлено, что химиорецепторы каротидного синуса очень чувствительны к воздействию цианидов и даже очень большие разведения (1:100000000) яда вызывают возбуждение дыхательного центра, а большие концентрации (1:10000) вслед за возбуждением, приводят к параличу химиорецепторов.

До настоящего времени нет единого мнения, что же регулирует дыхание: рН или pCO_2 . Стадия одышки при отравлении цианистыми соединениями, когда наблюдается частое и глубокое дыхание при низком содержании углекислого газа в крови, видимо, является убедительным аргументом в подтверждении правоты авторов теории, согласно которой изменение дыхания определяет рН (Обзор, Enson, 1965 цит. по И.В. Павловой, Д.Д. Чарыкчиевой, 1973). А регистрируемую при отравлении цианидами одышку следует трактовать как дыхательную компенсацию в ответ на развивающийся ацидоз.

При активной вентиляции легких с выдыхаемым воздухом удаляется углекислый газ и снижается в крови и тканях концентрация угольной кислоты. Синильная кислота имеет низкую температуру кипения, поэтому также удаляется через легкие из организма, однако скорость ее выделения невелика. Все это приводит к уменьшению концентрации водородных ионов и при отравлении средней степени тяжести, то есть при попадании в организм сравнительно небольших количеств цианистых соединений, кислотно-щелочное равновесие восстанавливается. Следует отметить, что гипервентиляция легких снижает также уровень гидрокарбоната и увеличивает концентрацию лактата (Г.Рут, 1978).

При тяжелых отравлениях большие концентрации синильной кислоты в крови вызывают перераздражение дыхательного центра и паралич хеморецепторов, приводя к грубым расстройствам дыхания, вплоть до полной его остановки.

Включается метаболическая компенсация, но для выраженных ее проявлений требуется значительное время, поэтому она отчетливее проявляется при замедленной форме отравления. Л.М. Антонов, С.В. Гастеева (1971) в опытах на крысах затравленных цианидом калия в дозе ЛД₂₀ через 120 минут после затравки наблюдали у животных депрессию обмена фосфолипидов в мозгу и печени. В экспериментах на изолированной ткани мозга крыс С.В. Гастеева, Т.Е.Райзе (1975) показали, что цианистый калий в используемой ими концентрации влияет в большей степени на обмен фосфолипидов, чем на дыхание. Интенсивность обмена фосфолипидами в среде с 0,5 мМ KCN снижается на 35-38%, а скорость поглощения кислорода на 12-15% и менее.

Следовательно, метаболическая компенсация ведет к депрессии многих видов обмена.

В опытах на крысах затравленных цианидом натрия ЛД₈₄ нами (М.И. Зверев, М.А. Анестиади, 1980) был изучен метаболизм свободных аминокислот в крови, головном мозге, печени и почках. Проведенные исследования показали, что при замедленной форме отравления цианидами регистрируется выраженное нарушение метаболизма свободных аминокислот в крови и исследуемых тканях.

В крови и в исследуемых тканях значительно возрастал фонд свободных аминокислот: в крови в 1,66 раза, в головном мозгу в 1,59 раза, в печени в 1,39 раза и в почках в 1,34 раза. Содержание свободных аминокислот в их группах изменялось неравномерно и неоднозначно (табл.5).

Так, в крови подопытных крыс уровень гексоновых оснований возрастал по сравнению с нормой в 4,01 раза: увеличивалась концентрация лизина ($P<0,01$), гистидина ($P<0,01$), и аргинина ($P<0,01$). А содержание циклических аминокислот резко падало, составляя 12% от исходного уровня: уменьшалась концентрация тирозина ($P<0,01$), триптофана ($P<0,01$) и фенилаланина ($P<0,01$). Рост серосодержащих аминокислот в 1,64 раза был связан со значительным

увеличением концентрации цистина ($P<0,01$), так как уровень метионина+валина падал ($P<0,01$). Так же и концентрация алифатических аминокислот возрастала из-за резкого увеличения содержания аспарагиновой кислоты + серина ($P<0,01$) и глютаминовой кислоты + треонина ($P<0,01$). Тогда как уровень глицина ($P<0,01$), аланина ($P<0,01$) и лейцина ($P<0,01$) падал (табл.5).

Табл. 5. Содержание свободных аминокислот (мг %) в крови крыс при отравлении цианидом натрия

Аминокислоты	Норма $M\pm m$	Отравление $M\pm m$	P
Цистин	$0,76\pm 0,1$	$2,65\pm 0,19$	$<0,01$
Лизин	$0,78\pm 0,073$	$3,55\pm 0,25$	$<0,01$
Гистидин	$0,83\pm 0,099$	$3,09\pm 0,24$	$<0,01$
Аргинин	$0,63\pm 0,04$	$2,35\pm 0,1$	$<0,01$
Аспарагиновая кислота +серин	$1,22\pm 0,109$	$2,31\pm 0,11$	$<0,01$
Глицин	$1,2\pm 0,092$	$0,93\pm 0,014$	$<0,01$
Глютаминовая кислот +треонин	$1,64\pm 0,13$	$3,14\pm 0,14$	$<0,01$
Аланин	$0,98\pm 0,075$	$0,79\pm 0,024$	$<0,01$
Тирозин	$0,52\pm 0,062$	$0,083\pm 0,0042$	$<0,01$
Триптофан	$1,24\pm 0,17$	$0,095\pm 0,0022$	$<0,01$
Метионин+валин	$1,03\pm 0,14$	$0,28\pm 0,021$	$<0,01$
Фенилаланин	$0,58\pm 0,091$	$0,098\pm 0,006$	$<0,01$
Лейцин	$0,34\pm 0,027$	$0,17\pm 0,019$	$<0,01$

В головном мозгу затравленных животных изменения в содержании аминокислот были более односторонние, хотя и неравномерные. Концентрация циклических аминокислот возрастала по сравнению с нормой в 2,07 раза: увеличивался

уровень триптофана ($P<0,01$) и фенилаланина ($P<0,01$), а тирозина ($P<0,01$) падал. Содержание алифатических аминокислот возросло в 1,62 раза: увеличивалось концентрация глицина ($P<0,01$) и лейцина ($P<0,01$), только уровень аспарагиновой +треонина не менялся. Концентрация гексоновых оснований увеличивалась в 1,65 раза: возрастало содержание лизина ($P<0,01$) и гистидина ($P<0,01$). Уровень серосодержащих аминокислот не претерпевал значительных изменений: концентрация метионина + валин ($P<0,01$) увеличивалась, а цистина не изменялась (табл.6).

Табл. 6. Содержание свободных аминокислот (мг %) в головном мозгу крыс при отравлении цианидом натрия .

Аминокислоты	Норма $M\pm m$	Отравление $M\pm m$	P
Цистин	$13,01\pm 0,68$	$12,38\pm 2,4$	$>0,05$
Лизин	$4,4\pm 0,31$	$8,18\pm 0,28$	$<0,01$
Гистидин	$5,85\pm 0,41$	$12,67\pm 0,42$	$<0,01$
Аргинин	$6,03\pm 0,44$	$6,04\pm 0,42$	$>0,05$
Аспарагиновая кислота +серин	$18,04\pm 1,46$	$15,35\pm 0,2$	$>0,05$
Глицин	$10,8\pm 0,82$	$20,35\pm 0,6$	$<0,01$
Глутаминовая кислот +треонин	$27,86\pm 2,01$	$38,82\pm 2,47$	$<0,01$
Аланин	$6,45\pm 0,77$	$28,57\pm 0,69$	$<0,01$
Тирозин	$3,43\pm 0,38$	$2,25\pm 0,13$	$<0,01$
Триптофан	$3,98\pm 0,39$	$10,83\pm 1,22$	$<0,01$
Метионин+валин	$6,82\pm 0,55$	$11,27\pm 1,02$	$<0,01$
Фенилаланин	$1,79\pm 0,18$	$6,0\pm 0,6$	$<0,01$
Лейцин	$3,73\pm 0,38$	$5,26\pm 0,29$	$<0,01$

В печени подопытных крыс в 2,01 раза увеличивалось содержание серосодержащих аминокислот: возрастала концентрация цистина ($P<0,01$) и метионина + валина ($P<0,01$). Уровень алифатических аминокислот существенно не изменялся, только концентрация аланина ($P<0,01$) снизилась, лейцина возросла ($P<0,01$). Содержание всех циклических аминокислот увеличивалось: тирозина ($P<0,01$), триптофана ($P<0,05$) и фенилаланина ($P<0,05$). Также возросла концентрация и всех гексоновых оснований: лизина ($P<0,01$), гистидина ($P<0,01$) и аргенина ($P<0,01$) (табл.7).

Табл. 7.Содержание свободных аминокислот (мг %) в печени при отравлении цианидом натрия

Аминокислоты	Норма $M\pm m$	Отравление $M\pm m$	P
Цистин	$10,47\pm 1,3$	$20,9\pm 0,44$	$<0,01$
Лизин	$8,6\pm 0,55$	$11,25\pm 0,45$	$<0,01$
Гистидин	$10,88\pm 0,86$	$15,34\pm 0,88$	$<0,01$
Аргинин	$10,06\pm 0,86$	$15,36\pm 1,53$	$<0,01$
Аспарагиновая кислота +серин	$10,31\pm 0,97$	$10,33\pm 0,61$	$>0,05$
Глицин	$4,85\pm 0,38$	$5,49\pm 0,57$	$>0,05$
Глутаминовая кислот +треонин	$15,77\pm 1,24$	$19,7\pm 1,7$	$>0,05$
Аланин	$8,6\pm 0,23$	$4,38\pm 0,12$	$<0,01$
Тирозин	$3,84\pm 0,12$	$7,0\pm 0,81$	$<0,01$
Триптофан	$4,78\pm 0,52$	$6,25\pm 0,45$	$<0,05$
Метионин+валин	$8,55\pm 0,67$	$17,33\pm 1,32$	$<0,01$
Фенилаланин	$2,69\pm 0,2$	$4,17\pm 0,64$	$<0,05$
Лейцин	$4,36\pm 0,47$	$6,97\pm 0,3$	$<0,01$

В почках отравленных цианидом натрия животных изменение содержания аминокислот в некоторых группах были

существенные, хотя рост фонда свободных аминокислот был сравнительно небольшим. Так уровень гексоновых оснований возрос в 1,99 раза: увеличилась концентрация лизина ($P<0,01$), гистидина ($P<0,01$) и аргинина ($P<0,01$). В 1,85 увеличилось содержание серосодержащих аминокислот: возрос уровень цистина ($P<0,01$) и метионина + валина ($P<0,01$). Из циклических аминокислот увеличилась концентрация только фенилаланина ($P<0,01$). Уровень алифатических аминокислот у подопытных крыс приближался к интактным животным, но не достигал его. Из этой группы аминокислот только содержание аспарагиновой кислот +серин ($P<0,01$) были больше нормы, остальные – близки к ней (табл.8).

Табл. 8. Содержание свободных аминокислот (мг %) в почках крыс при отравлении цианидом натрия

Аминокислоты	Норма M±m	Отравление M±m	P
Цистин	11,0±9,87	19,16±1,43	<0,01
Лизин	8,07±0,92	18,17±1,11	<0,01
Гистидин	8,93±0,64	17,39±0,89	<0,01
Аргинин	10,03±1,26	18,14±1,53	<0,05
Аспарагиновая кислота +серин	16,6±1,22	22,11±1,43	<0,01
Глицин	9,99±1,45	7,81±0,12	>0,05
Глутаминовая кислот +треонин	34,59±3,23	29,5±1,71	>0,05
Аланин	10,55±1,26	8,95±0,87	>0,05
Тирозин	5,33±0,7	6,00±0,86	>0,05
Триптофан	9,36±1,35	11,67±0,81	>0,05
Метионин+валин	8,3±0,84	16,65±1,2	<0,01
Фенилаланин	6,12±0,75	16,1±0,76	<0,01
Лейцин	8,42±0,85	7,45±0,8	>0,05

Итак, наблюдаемую при отравлении цианидом натрия депрессию метаболизма свободных аминокислот в крови и тканях крыс, по-видимому, следует рассматривать не только как нарушение анаболизма из-за расстройства биоэнергетика, но и как проявление метаболической компенсации в ответ на увеличение концентрации водородных ионов. Возможно и наблюдаемая Гастеевой С.В., Райзе Т.Е. (1975) депрессия обмена фосфолипидов в головном мозгу и печени крыс, затравленных цианистым калием, имела ту же направленность.

В 1913 году О. Варбург (цит. А. Ленинжер, 1974) обнаружил, что небольшое количество цианида приводит почти к полному прекращению поглощения кислорода тканями. Им было высказано предположение, что цианиды угнетают какой-то железосодержащий фермент, имеющий важное значение в биологическом окислении при активации кислорода. Последующие исследования показали правильность выдвинутой гипотезы. В настоящее время является доказанным, что цианистые соединения активно вмешиваются в биоэнергетику, нарушая активность цитохромоксидазы.

В цепи биологического окисления, перенос протонов и электронов от биосубстрата, подвергающему окислению осуществляется пиридинзависимыми дегидрогеназами, у которых коферментом является никотинамид-адениндинуклеотид или никотинамидадениндинуклеотидфосфат, флавинзависимыми дегидрогеназами содержащих в качестве простетических групп флавинадениндинуклеотид или флавиномононуклеатид, кофермент Q, активной группой которого является хинон. Кофермент Q передает на систему цитохромов только электроны.

Цитохромы, гемоглобин и миоглобин имеют в своих молекулах железопорфириновые простетические группы, способные, в определенных условиях, связываться с такими лигандами, как кислород, окись углерода или обратно менять валентность железа $Fe^2 - Fe^3$.

В процессе эволюции гемоглобин и миоглобин «специализировались» на переносе лиганд (в частности, кислорода), но в этом случае железо остается двухвалентным, а если оно все-таки окисляется до трехвалентного, то эти соединения превращаются в метгемоглобин и метгемоглобин теряет способность переносить кислород (А. Ленинджер, 1974).

Цитохромы осуществляют перенос электронов от флавопротеидов к молекулярному кислороду и железо при этом постоянно меняет свою валентность. Но стоит только им присоединить лиганд (например, синильную кислоту или угарный газ), то они теряют способность к транспорту электронов.

В настоящее время в митохондриях высших животных различают 5 цитохромов: в, с, с₁, а и а₃. Из них хорошо изучен цитохром с, который получен в кристаллической форме и представляет собой гемм, связанный с небольшим белком. Структура других цитохромов, из-за прочного их соединения с мембраной митохондрий, выяснена еще недостаточно, но считают, что она напоминает цитохром с, но у белка более высокий молекулярный вес (Д. Мецлер, 1980). Цитохромы в и с животных переносят электроны, но не могут реагировать с кислородом.

Цитохромоксидаза имеет 6 субъединиц: 2 цитохрома а и 4 – а₃. В каждой субъединицы имеется атом меди. Цитохром а₃ как и гемоглобин может присоединять молекулярный кислород. Далее О₂ восстанавливается до двух молекул Н₂О за счет окисления двух молекул цитохрома а и двух молекул меди (А. Ленинджер, 1974, Д. Мецлер, 1980). Цитохромоксидаза легко присоединяет такие низкомолекулярные соединения как синильную кислоту, сероводород и окись углерода, при этом утрачивает способность к переносу электронов. Развивается тканевая гипоксия.

Нарушение взаимодействия кислорода с протоном водорода приводит к серьезным расстройствам во всей дыхательной цепи.

Активность ферментов регулируется механизмами индукции и репрессии. Индуктором является естественный субстрат, а репрессором – вырабатываемое вещество в токсической для клетки концентрации (Г.В. Гуляев, 1977).

Блокирование синильной кислотой цитохромоксидазы и угнетение активации кислорода приводит к резкому возрастанию концентрации ионов водорода в клетке, что вызывает реессию ряда дегидрогеназ. Это, в свою очередь, к увеличению содержания соответствующих кислот. А конечным звеном этой цепи, как мы уже видели, является депрессия свободных аминокислот, фосфолипидов и, видимо, других компонентов энергетического и пластического обменов.

Табл.9. Некоторые биохимические показатели сыворотки крови крыс затравленных цианидом натрия

Исследуемые показатели	Норма $M \pm m$	Полученные показатели $M \pm m$	P
Лактатдегидрогеназа МЕ	1027,5±59	385±9,1	<0,01
Аспартаттрансаминаза ЕД	31,0±2,81	14,66±0,51	<0,01
Общий белок г/л	54,2±2,24	75,8±1,4	<0,01
Мочевина мМоль/л	5,93±0,46	7,08±0,36	>0,05
Глюкоза мМоль/л	7,42±0,34	6,48±0,42	>0,05
Хлориды мМоль/л.	94,0±1,34	88,7±1,83	>0,05
Кальций мМоль/л	2,05±0,034	2,44±0,05	<0,05

В проведенных нами опытах на крысах затравленных цианидом натрия (ЛД₉₉) через 15 минут после развития клоникотонических судорог активность аспартаттрансаминазы снижалась в 2,11 раза. В процесс вовлекается значительное число энзимов, так имеется сообщение о подавлении активности до 20 различных ферментов цианидами (Блашко, 1942, цит. по С.Н. Голикову 1972). Репрессируются декарбоксилазы и каталазы.

Угнетение активности энзимов, видимо, связано не только с нарушением окислительно-восстановительных процессов в тканях, но и с непосредственным воздействием синильной кислоты на некоторые из них.

При отравлении цианидами отмечаются снижение активности истинной и псевдохолинэстеразы и увеличение содержания ацетилхолина (И.К. Хитров, с соавторами, 1971). Так называемым, антихолинэстеразным действием обладают значительное число ядов: нервнопаралитического, психохимического и кожно-нарывного действия. Это дает основание утверждать, что антихолинэстеразный эффект носит неспецифический характер и до определенной степени защитный механизм, биологическая направленность которого, по-видимому, заключается в создании пролонгированного возбуждения холинореактивных систем. Так, количество ацетилхолина в пресинаптических бляшках ограничено, а скорость разрушения его холинэстеразой огромна, то для продолжительного раздражения холинорецепторов требуется – либо резкое увеличение синтеза ацетилхолина, либо торможение его расщепления. В опытах F.P. Winteringham et al. (цит. по Р.О.Брайн, 1964) отравление диизопропилфторфосфатом приводило к снижению синтеза ацетилхолина. Следовательно, природа выбрала, видимо, как более экономичный, второй вариант.

Способность фосфорорганических соединений, особенно имеющих в своей молекуле остаток холина, угнетать в пробирке холинэстеразу, и исходя из общебиологических принципов регуляции активности ферментов, можно предполагать, что репрессором холинэстеразы является продукт гидролитического расщепления ацетилхолина – холин.

Продолжительное раздражение синильной кислотой химиорецепторов сосудистой стенки приводит к бурному выделению ацетилхолина, первые порции которого под действием холинэстеразы расщепляются на уксусную кислоту и холин, а последний постепенно угнетает холинэстеразу. Следующие порции ацетилхолина из-за репрессии фермента

медленно разрушаются и концентрация медиатора в синапсах центральной и периферической нервной системы увеличивается, действуя на холинорецепторы и производя холинергический эффект.

При отравлении цианистыми соединениями преобладает патологическое возбуждение холинореактивных систем центральной нервной системе, хотя также отчетливо проявляется активация и периферических холинореактивных систем. Здесь преобладают никотиноподобные системы: миофибрилляции, мышечная слабость, мышечные параличи, а для мускариноподобных эффектов эндогенного ацетилхолина выраженными являются брадикардия и падение артериального давления.

Проведенные нами (И.Н. Крайнюков, М.И.Зверев) исследования влияния цианистого натрия на биоэлектрическую активность головного мозга кроликов показали, что цианиды вызывают выраженные изменения биопотенциалов головного мозга. Уже при внутривенном введении цианида натрия в дозе 0,6 мг/кг, вызывающей отравление средней тяжести, через 10-20 секунд наблюдалась стимуляция биоэлектрической активности с возрастанием амплитуды многих ритмов, и особенно тета – потенциалов, с повышением суммарной биоэлектрической активности. Указанные изменения более выражены в моторной и соматических областях. Через 30-40 секунд появляются высокоамплитудные низкочастотные биопотенциалы (до 200 мкВ), а затем на электроэнцефалограмме регистрируются биоритмы с частотой 12-30 в секунду, которые постепенно уменьшаясь по амплитуде, к концу 3-5 минут, визуально не отличались от исходной. Следует отметить, что указанная доза цианистого натрия улучшает усвоение фотостимуляции 1,5 и 5 Гц и ухудшает усвоение световых раздражителей от 1,5 Гц и более.

При внутривенном введении цианистого натрия в дозе 1 мг/кг, вызывающим тяжелое отравление, выраженность изменений биоэлектрической активности головного мозга у подопытных животных была более отчетливая. Несмотря на

быстрое развитие и скоротечность клиники отравления при внутривенном введении цианидов на электроэнцефалограмме отчетливо регистрировались 3 фазы: активации, генерализованных судорожных разрядов и затухания электрической активности мозга.

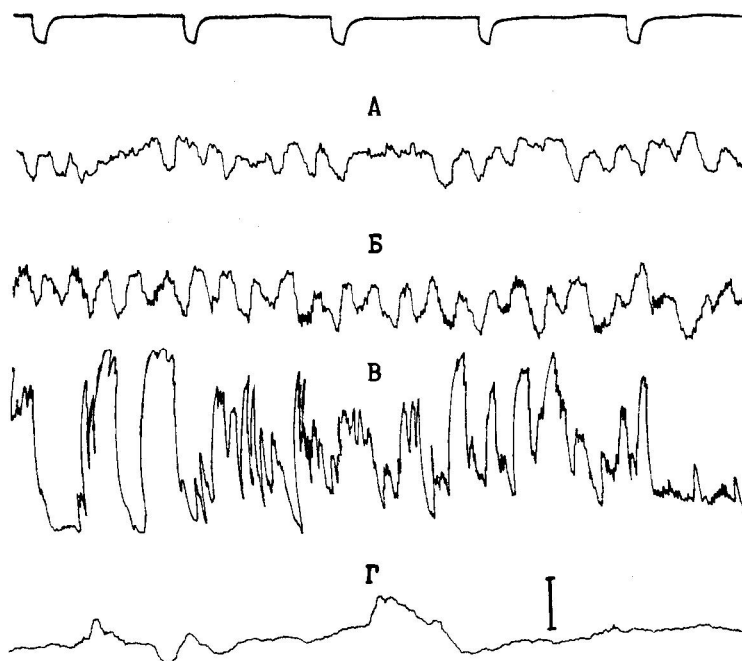


Рис. 3. ЭЭГ кролика. А – в норме, и при затравке цианидом натрия в фазах Б – активация, В – генерализованных судорожных разрядов, Г – затухание электрической активности мозга.

Уже через несколько секунд после инъекции цианида натрия наблюдалась значительная активация биопотенциалов головного мозга, особенно тета-ритмов и в некоторой степени гамма-потенциалов. Вслед за этими изменениями следовали судорожные разряды, вначале единичные и сравнительно

небольшой амплитуды, а в последующем судорожная активность смещалась в сторону более высокочастотных ритмов. Через 1,4-2 минуты электроэнцефалограмма представляла собой уплощенную, близкую к изолинии ЭЭГ. В зрительной области совершенно отсутствовала реакция усвоения световых раздражителей всех исследуемых частот от 1,5 до 25 Гц.

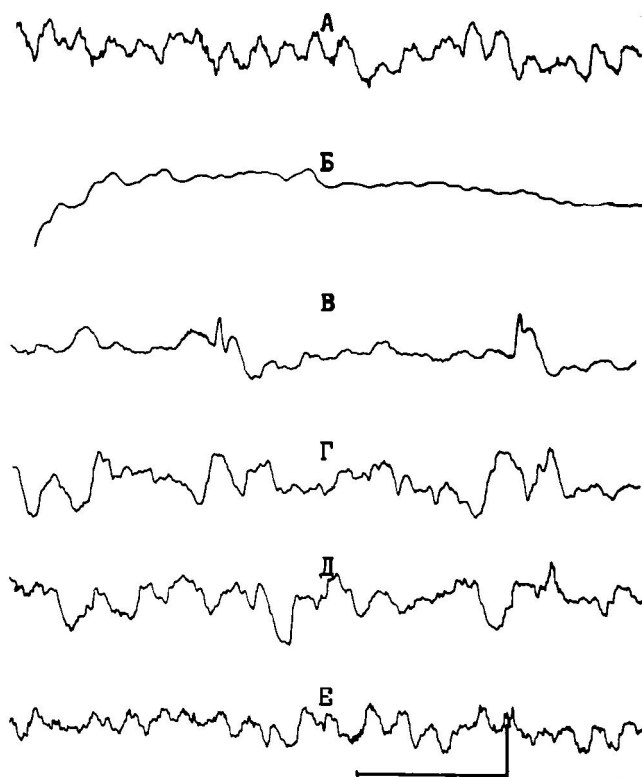


Рис.4. ЭЭГ кролика: А - в норме, Б - через 1 минуту после введения цианида натрия, В - при вдыхании амилнитрита, Г, Д, и Е - соответственно через 5, 10 и 15 минут после затравки. Калибровка 100 мкВ, отметка - 1с.

При вдыхании амилнитрита на фоне биоэлектрической активности близкой к изолинии, наблюдалось уже через несколько секунд дельта и единичные тета-ритмы небольшой амплитуды. В течение 20-60 минут электроэнцефалограмма восстанавливалась и не отличалась от исходной. Полное восстановление биопотенциалов в зрительной, моторной и соматосенсорной областях происходит в течение 1-2 часов и более.

Наблюдаемые при отравлении цианидом натрия изменения биоэлектрической активности головного мозга во многом напоминают таковые при отравлении фосфорорганическими соединениями центрального действия, что дает основание предполагать об их неспецифическом характере и связи с холинореактивными системами в ЦНС.

Центральные холинолитики, блокируя холинорецепторы в ЦНС, при профилактическом и раннем лечебном применении при отравлении ФОС купируют симптомы интоксикации и спасают смертельно отравленных животных, при позднем введении их эффективность падает (И.В. Саватеев с соавторами, 1978). Следовательно, если при отравлении цианистыми соединениями регистрируемые изменения биопотенциалов головного мозга отражают реакцию его холинореактивных систем, то использование центральных холинолитиков, в таком случае, должно оказать защитное действие. Проведенные опыты подтвердили это: профилактическое введение центрального холинолитика за 40 минут до затравки крыс цианидом натрия (ЛД₉₉) оказало положительное действие (прежде всего ослабив интенсивность судорожного синдрома) и спасло 9 из 12 подопытных животных. Применение центральных холинолитиков в качестве лечебного средства в момент развития клонико-тонических судорог было менее эффективно, но все, же спасло 25% крыс.

Для купирования брадикардии при отравлении цианидами рекомендуют применение периферического холинолитика - атропина. Видимо, было бы целесообразным включение, в

общую систему терапевтических мероприятий используемых при данной патологии, центрального холинолитика.

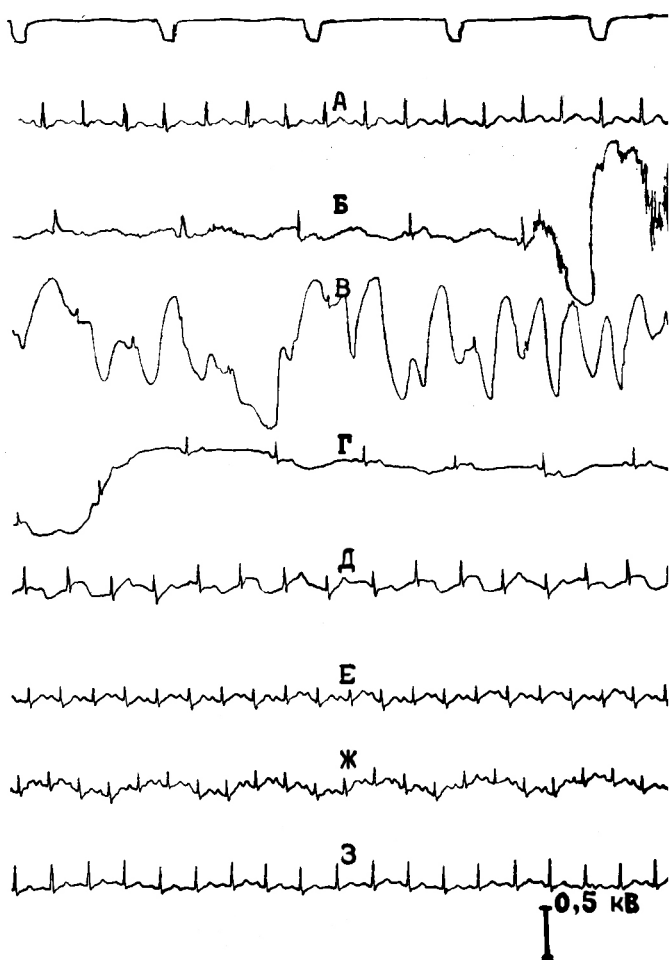


Рис. 5. ЭКГ кролика: А - в норме, Б - через 20 секунд после введения цианида натрия, В - дача амилнитрита, Г, Д, Е, Ж и З соответственно через 3, 5, 10, 15 и 60 минут после затравки.

При замедленной форме отравления частое и глубокое дыхание в стадию одышки приводит к резкому возрастанию

содержания кислорода в крови и тканях. Из-за диффузии газов в плевральную полость происходит спадание легких и, к имеющейся тканевой гипоксии, присоединяется гипоксемическая. Вследствие грубых нарушений вентиляции легких, в крови и тканях парциальное давление кислорода падает, и алая окраска кожных покровов и слизистых постепенно меняется на пепельно-серую.

Возбуждение синильной кислотой центральной нервной системы ведет к активации гипофиз-адреналовой системы. Кроме того, повышение концентрации ионов водорода в крови вызывает резкое усиление секреции мозгового слоя надпочечников (М.П. Николаев, цит. по Т.А. Мельниковой, 1952). Гиперадреналинемия приводит к активации факторов контакта и гиперкоагулемическому эффекту (Д.М. Зубаиров, 1966).

Ранее нами (М.И. Зверев, М.Я. Анестиади, 1981) было выдвинуто предположение, что одним из характерных показателей стресса является генерализованное возбуждение систем крови (свертывающей, противосвертывающей и кининовой), ответственных за защиту организма при повреждении. Цианистые соединения являются типичным стрессором и, исходя из этого, следовало ожидать определенные сдвиги в системе гемостаза. Проведенные исследования (М.И. Зверев, Ф.К. Коперский, 1982) подтвердили это, так у затравленных цианидом натрия (ЛД₉₉) крыс через 30 минут после затравки регистрировалось выраженное изменение фибринолитической активности крови: ферментативная фибринолитическая активность плазмينا падала до $3,55 \pm 0,62$ % при норме $10,1 \pm 0,7$ % ($P < 0,01$), а неферментативная фибринолитическая активность, представленная комплексами гепарина с белками и аминами (Б.А. Кудряшев, Л.А. Ляпина, 1978), возрастала до $16,6 \pm 0,73$ % при исходном уровне $11,22 \pm 0,31$ % ($P < 0,01$). Рост неферментативной фибринолитической активности крови представляет собой защитный механизм, при котором гепарин соединяется с адреналином, лишая его физиологической активности, и тем самым уменьшая

опасность диссеминированного тромбоза. Суммарная фибринолитическая активность была равна $20,1 \pm 0,73\%$ и приближалась к норме $21,35 \pm 1,07$ ($P > 0,05$).

Табл. 10. Состояние гемостаза при отравлении цианидами

Исследуемые показатели	Норма $M \pm m$	Полученные показатели $M \pm m$	P
Активность 3 тромбоцитарного фактора (%).	29 ± 2	$29,6 \pm 6$	$>0,05$
Диапазон контактной активации по времени рекальцификации плазмы (%).	44 ± 4	44 ± 6	$>0,05$
Ретроактивная активность тромбоцитов (%): через 20 минут	20 ± 2	37 ± 6	$>0,05$
Через 30 минут	$49 \pm 4,3$	61 ± 8	$>0,05$
Через 40 минут	64 ± 4	72 ± 6	$>0,05$
Через 50 минут	74 ± 4	$84 \pm 2,2$	$>0,05$
Тромбопластиновое время (сек.).	$19 \pm 1,1$	20 ± 1	$>0,05$
Тромбиновое время (сек.).	$20 \pm 1,8$	$19,8 \pm 1$	$>0,05$
Этаноловый тест (сек.).	235 ± 50	89 ± 15	$<0,05$
Протоминсульфатный тест (сек.).	$383 \pm 38,5$	36 ± 6	$<0,05$

Наблюдаемые при отравлении цианидами изменения фибринолитической активности крови являются неспецифическими, близкие к таковым наблюдаются при отравлении армином – ядом нервнопаралитического действия (М.И.Зверев, с соавторами, 1981) и окислами азота – ядами удушающего действия (М.И.Зверев, М.Я. Анестиади, 1981).

Клонико-тонические судороги сопровождаются поступлением в кровь большого количества лактата. Молочная кислота, взаимодействуя с бикарбонатными и фосфатными солями, нейтрализуется. Некоторое количество ее ионов водорода реагирует также с белками плазмы крови (Г.Рут, 19780). Однако этих компенсаторных механизмов оказывается недостаточно, концентрация буферных оснований падает и рН крови сдвигается в кислую сторону. Этот ацидоз можно трактовать как лактат ацидоз. В терминальной стадии отравления цианистыми соединениями лактат ацидоз имеет важное значение.

Вообще-то, клонико-тонические судороги могут являться защитной реакцией, например, при эпилепсии при развитии несовместимого с жизнью алкалоза, они восстанавливают нарушенное кислотно-щелочное равновесие. При отравлении цианидами клонико-тонические судороги являются патологией усиливающей вызванный цианидами ацидоз.

Итак, ведущими звеньями патогенеза отравления цианистыми соединениями являются:

- нарушение кислотно-щелочного равновесия с развитием ацидоза (при тяжелых отравлениях несовместимого с жизнью), из-за недостаточности защитных механизмов обезвредить значительное количество синильной кислоты, а также развитие лактатацидоза;
- развитие тканевой и гипоксемической (из-за спадания легких) гипоксии;
- действие яда на ЦНС, на ее холинореактивные системы;
- нарушение гемостаза;
- нарушение функции отдельных органов и систем.

Глава 4

Лечение

Лечению отравленных цианистыми соединениями посвящены многочисленные работы отечественных и зарубежных авторов, в которых были освещены основные средства патогенетической и симптоматической терапии (Antal, 1894; Lang S., 1984; Mladoveanu C.,Georghiu P., 1929; Hug E.,1934; Карасик В.М., 1937; Савицкий Н.Н.,1938; Предтеченский Б.И.,1941; Черкес А.И., 1964; Саватеев Н.В., 1978; и др.).

Исходя из вышеизложенного патогенеза отравления цианидами основными направлениями лечения будут:

- коррекция нарушенного кислотно-щелочного равновесия;
- борьба с гипоксией;
- противосудорожная терапия;
- коррекция гемостаза;
- поддержание функции сердечнососудистой системы;
- профилактика и борьба с инфекционными осложнениями.

Безусловно, такое разделение является условным. Так например, обезвреживание синильной кислоты в организме, не только корректирует нарушенное кислотно-щелочного равновесие, но и купирует судорожный синдром, восстанавливает сердечнососудистую деятельность и так далее. Или, противосудорожная терапия ведет борьбу и с гипоксией и с лактат ацидозом.

Коррекция нарушенного кислотно-щелочного равновесия

Нарушение кислотно-щелочного равновесия с развитием ацидоза возникает из-за отсутствия в организме защитных механизмов, способных быстро обезвредить синильную кислоту, а также бурно образующиеся кислые метаболиты. Учитывая скоротечность развивающейся патологии, коррекция кислотно-щелочного состояния имеет витальную значимость, от решения

которой во многом будет зависеть успешность проводимых лечебных мероприятий.

Для нейтрализации HCN в крови и тканях предложено использовать значительное число соединений, которые можно разбить на 4 основных группы:

- метгемоглобинообразователи;
- вещества содержащие серу;
- углеводы;
- соединения кобальта.

Метгемоглобинообразователи. Многочисленными исследованиями было установлено, что гемоглобин и метгемоглобин обладают свойствами легко присоединять к себе значительное число соединений с малым молекулярным весом. То, что метгемоглобин способен присоединять сероводород выяснил Араки (1890), синильную кислоту – Р.Коберт (1891), азид натрия – Смит и Фольф (1904), фтористый натрий – Вили с соавторами (1905)(цит. по В.М. Карасик,1937).

Румынские исследователи Mladoveanu C., Georghiu P.,(1929) выяснили, что азотистокислый натрий – мощнейший метгемоглобинообразователь, способен спасти собаку от смертельной дозы цианистого калия.

Механизм лечебного действия метгемоглобинообразователей при отравлении цианидами впервые вскрыл аргентинский ученый Юг (1932), показавший, что циангруппа не вступает в организме во взаимодействие с гемоглобином, имеющим двухвалентное железо, но вступает с метгемоглобином, у которого железо трехвалентное, легко образуя соединение цианметгемоглобин.

То, что метгемоглобин вступает во взаимодействие с циан группой, у нас не вызывает сомнения, так же как нами установлено, что карбоксигемоглобин вступает во взаимодействие с циан группой. Но цианкарбоксигемоглобин не обладает антидотными свойствами при отравлении

цианидами. Причина, на наш взгляд, в медленной реакции циан группы с карбоксигемоглобином.

Если бы метгемоглобин быстро реагировал с циан группой, то никакого бы отравления цианидами в наблюдаемых дозах и не было, так как в организме постоянно содержится до 4% метгемоглобина, они бы его и обезвредили.

Антидотный эффект метгемоглобина (MtHb или HbOH) – связан с тем, что это основание, и оно восстанавливает нарушенное HCN кислотно-щелочное равновесие. А в дальнейшем идет взаимодействие синильной кислоты с HbOH и другими соединениями.

Как уже отмечалось, метгемоглобин имеет способность присоединять различные низкомолекулярные соединения, не исключено, что это одно из филогенетически выработанных реакций защиты организма от ядов. При попадании значительных количеств яда в кровь, он временно удерживается метгемоглобином, а затем медленно высвобождается, не причиняя существенного вреда. Этим можно и объяснить и постоянное присутствие метгемоглобина в крови.

При лечении метгемоглобинообразователями синильная кислота выделяется по мере восстановления метгемоглобина, но этот процесс протекает медленно. Даже у грызунов процесс восстановления метгемоглобина в гемоглобин протекает значительно быстрее, чем у собак и кошек, опасность рецидива отравления маловероятна. Так как в течение 1-2 часов после введения нитритов продолжается рост содержания в крови метгемоглобина и только затем следует падение его концентрации. Время вполне достаточное для детоксикации и выведения синильной кислоты.

При демонстрации на кроликах клиники и лечения поражений цианидами, иногда можно наблюдать рецидив судорог, но не трудно убедиться по цвету крови, что он связан с передозировкой метгемоглобинообразователей и является следствием гемической гипоксии. Дача нитритов, в таких случаях ведет к гибели животного.

У кошек и собак время восстановления метгемоглобина в гемоглобин при исходной концентрации в крови 19-23 % заканчивается через 11-12 часов (Д.Б. Юшкевич, 1953).

Опытами *in vitro* было показано, что метгемоглобин способен реактивировать цитохромоксидазу гомогената мозговой ткани, подавленную цианидами. С.Н. Голиков (1972), И.С. Бадюгин (1974) полагают, что этот процесс может происходить и в целом организме. Однако учитывая, что метгемоглобин находится в эритроцитах, постоянно перемещающихся по сосудам, трудно представить, что он сможет существенно влиять на восстановление активности цитохромоксидазы, расположенной в митохондриях.

Видимо следует признать, что метгемоглобин связывает только циркулирующую в крови синильную кислоту. Это подтверждает высокая эффективность метгемоглобинообразователей при профилактическом введении и в первые минуты после отравления. Натрий азотистокислый и амилнитрит способны защитить от 4 смертельных доз при подкожном введении цианидов (Чем, Розе и Клаус цит. по А.И. Черкесу, 1964). В наших экспериментах, немедленное применение амилнитрита при развитии судорожного синдрома спасает 100% крыс, затравленных подкожным введением ЛД₉₉ цианида натрия, использование этого препарата через 5 минут от начала клонико-тонических судорог – только 41%, а через 10 минут не оказывает лечебного действия.

Лечебное действие метгемоглобинообразователей зависит не только от времени их введения, но естественно, и от дозы цианидов, попавших в организм. Так если амилнитрит своевременно примененный спасал всех животных от 1 ЛД₉₉, то от 1,5 ЛД₉₉ только 25% крыс. В опытах Н.В. Саватеева с соавторами (1969) получены подобные результаты: при внутрибрюшинной затравке 2ЛД₅₀ цианида натрия лечение нитритом натрия дало 30% выживаемости крыс.

При отравлении большими дозами цианидами малое или отсутствие лечебного действия метгемоглобинообразователей,

вероятно объясняется тем, что к моменту образования в крови метгемоглобина в организме уже произошли несовместимые с жизнью сдвиги гомеостаза и прежде всего концентрации водородных ионов.

Относительно количества вводимых метгемоглобин-образователей авторы единодушно считают, что превращение 20-30% гемоглобина в метгемоглобин не вызывает гемической гипоксии и может обеспечить обезвреживание синильной кислоты в крови, поэтому на это оптимальное количество метгемоглобина и рекомендуют ориентироваться при введении нитрита натрия и амилнитрита. К сожалению, при оказании первой медицинской помощи судить о количестве образовавшегося метгемоглобина нет возможности.

Передозировка метгемоглобинообразователей может привести к развитию гемической гипоксии в дополнение к тканевой и гипоксемической, тем самым усугубить патологию.

Кроме того, нитриты обладают выраженным сосудорасширяющим действием с резким падением артериального давления. Судорожная и паралитическая стадия протекают при явлениях коллапса и передозировка нитритов в таком случае, может привести к печальному исходу.

В настоящее время к качеству метгемоглобинообразователей используются нитрит натрия и амилнитрит, а также к этой группе можно отнести метиленовый синий.

Нитрит натрия белый кристаллический порошок легко растворимый в воде, но раствор его нестойкий, что требует их приготовления перед употреблением. Является самым эффективным метгемоглобинообразователем, используется в виде 1% раствора в количестве 10-20 мл внутривенно.

В опытах на собаках и кошках Д.Б. Юшкевич (1953) установил, что внутривенное введение нитрита натрия в дозе 5 мг/кг образует в крови 18-21% метгемоглобина, а 10 мг/кг – 39-45 %. Следовательно, при инъекции человеку вышеуказанной дозы в крови содержания метгемоглобина не превысит 15% и не разовьется гемическая гипоксия. Нитрит натрия дает длительное

и значительное падение артериального давления, что снижает его терапевтическую ценность. Но все-таки, самым существенным недостатком этого препарата является необходимость внутривенного введения, что представляет немалую трудность даже для медицинских работников, так как пострадавшие могут находиться в судорогах, коллапсе и тем более при массовом их поступлении. Для лиц случайных, оказывающих первую медицинскую помощь пораженным в порядке взаимопомощи, такой путь дачи лекарства нереальный.

Поэтому практическое значение нашли летучие нитриты, хотя их труднее дозировать и метгемоглобинообразующее действие значительно слабее.

Амилнитрит – изоамиловый эфир азотистой кислоты. Прозрачная желтоватая летучая жидкость с фруктовым запахом. Выпускается в ампулах из темного стекла по 0,5 мл. Вскрытие ампул сопровождается легким взрывом из-за высокого давления паров. Вдыхание паров вызывает быстрое непродолжительное расширение кровеносных сосудов и непродолжительное падение артериального давления. При необходимости можно использовать вторую ампулу. При надетом противогазе раздавленную ампулу вводят в подмасочное пространство.

Метиленовый синий – хлоридтетраметилтониона. Механизм лечебного действия метиленового синего при отравлении цианидами еще окончательно не выяснен.

Многие авторы связывают его со способностью акцептировать 2 атома водорода, превращая оксигемоглобин в метгемоглобин, который взаимодействует с синильной кислотой с образованием цианметгемоглобина (Юг, Вендель, Эдди, цит. по А.И. Черкес, 1964). Есть мнение, метиленовая синь отнимая водород у свободно диссоциированных ионов молочной кислоты, приобретает белую окраску (лейкоформа) и освобождает активированный кислород, который и окисляет синильную кислоту (И.С. Бадюгин, 1974). Полагают, что основное действие препарата заключается в акцепции им водорода, восстановлении функции дегидрогеназ, активации

тканевого дыхания, при этом метиленовый синий способен окисляться кислородом с образованием конечного продукта окисления – воды (Н.С. Молчанов, Е.В. Гембицкий, 1973; Н.В. Саватеев с соавторами, 1978 и др.).

Внутривенное введение хромосмона (1% раствор метиленового синего в 25% растворе глюкозы) в количестве 50-100 мл приводит к переводу гемоглобина в метгемоглобин, а при дозе 20-50 мл, наоборот, переводу метгемоглобина в гемоглобин (Н.С. Молчанов, Е.В. Гембицкий, 1973, Ю.Н. Стройков, 1978 и др.).

Защитное действие этого препарата невелико и составляет по данным Чен, Розе и Клоус 2ЛД₁₀₀ (цит. по А.И. Черкес, 1964). В опытах Н.В. Саватеева, В.Д. Тонкопий и С.Ф. Фролова (1969) хромосмон не спасал крыс от 2ЛД₅₀ цианидов, но значительно увеличивал время их жизни после затравки, по сравнению с контрольной группой.

Спасая кроликов, затравленных цианидами, нитритом натрия и производством искусственного дыхания, И.С. Бадюгин (1974) наблюдал парадоксальный эффект применение хромосмона – его введение сразу после появления у животного дыхательных движений приводило к апноэ и гибели кролика. Если же инъекция производилась через 20 минут после введения нитрита натрия исход благоприятный.

В патогенезе отравления цианидами остановка дыхания связана, прежде всего, с перераздражением дыхательного центра, и эффективность лечения во многом зависит от восстановления спонтанного дыхания. И сделать это часто бывает трудно, но при появлении первых дыхательных движений, из-за неустойчивости функции дыхательного центра любой дополнительный раздражитель (в том числе и инъекция хромосмона или другого лекарственного средства) легко может вызвать остановку дыхания. Поэтому до нормализации функции дыхания следует воздержаться от активных воздействий.

Побочное действие метиленовой сини гемолизанемия, что требует соблюдения ее дозировок (А.С.Вышивкина,1942; Н.С. Молчанов, Е.В. Гембицкий, 1973).

На наш взгляд, хотя от применения метиленовой сини не следует ожидать большого лечебного эффекта при отравлении цианидами, но учитывая ее способность акцептировать водород и то, что данная патология протекает с выраженным ацидозом, ее введение может оказать положительное действие в коррекции кислотно-щелочного состояния и окислительно-восстановительных реакциях в клетках.

Вещества содержание серу. Предложение использовать препараты, содержащие серу, для лечения отравленных цианистыми соединениями относятся к концу 19 столетия. Взаимодействуя с цианидами, они образуют нетоксические роданистые соединения. Заманчивая идея обезвреживания синильной кислоты в организме, заставила исследователей апробировать значительное число соединений содержащих серу: коллоидную серу, цистин, цистеин, глутатион, тетратионат натрия, унитиол, димеркаптоянтарную кислоту другие. Эти препараты давали некоторое профилактическое или лечебное действие при отравлении цианидами, однако существенно не отличающееся от использования тиосульфата натрия.

Тиосульфат натрия. Исследования Форста (1928) цит. по С.Я. Арбузову, С.Ф. Фролову, (1964) показали, что отщепление серы от тиосульфата идет быстрее в кислой среде, а образование роданистых соединений в щелочной, поэтому в организме процесс высвобождение серы идет медленно и тиосульфат натрия дает лучший эффект при профилактическом введении (Б.И. Предтеченский, 1941; А.И.Черкес с соавторами, 1944; Н.В. Саватеев с соавторами,1978 и др.).

На наш взгляд, недостаточное лечебное и профилактическое действие веществ, содержащих серу, связано с медленным взаимодействием синильной кислоты с серой.

Хотя самостоятельного значения тиосульфат натрия в лечении отравленных цианистыми соединениями не имеет, но в

комплексной терапии, по мнению Н.В. Саватеева с соавторами, (1969), его роль безусловна. Рекомендуется вводить тиосульфат натрия в количестве 50мл 30 % раствора внутривенно.

Углеводы. В результате реакции глюкозы с синильной кислотой или цианидами образуется нетоксичный циангидрин.

Скорость этого взаимодействия невелика и в течение часа при обычной температуре обезвреживается только около 50% цианистых соединений. В этом легко убедиться, проделав следующий опыт: смешать равные по объему растворы NaCN и глюкозы, выждать один час и ввести крысе объем смеси, содержащий 1ЛД₉₉, а другой 2ЛД₉₉. У первой крысы не разовьется существенных признаков отравления, а вторая погибнет.

Следует обратить внимание, что скорость детоксикации цианистых соединений глюкозой *in vitro*, близка к их обезвреживанию в конечности с наложенным жгутом. Это подтверждает ранее высказанное предположение, что в организме протекают преимущественно реакции, при которых синильная кислота ведет себя как кислота с диссоциацией на циан ион и протон, вступая во взаимодействие с кетонами, альдегидами, непредельными и другими соединениями.

К моменту гибели затравленных 1 ЛД₉₉ крыс успевает обезвреживаться около 20% цианидов, то есть детоксицирующее значение этих реакций хотя и не велико, но и отрицать их роль, видимо, не следует. Для обезвреживания смертельной дозы синильной кислоты у человека требуется не более 350 мг глюкозы. В организме ее десятки грамм и, тем не менее, следует рассматривать инъекцию гипертонических растворов глюкозы как важное лечебное мероприятие, направленное на:

- создание тока жидкости из тканей в кровь, препятствуя распространения HCN в клетки и даже частично возвращая ее назад в кровь, где она будет обезврежена;
- увеличение концентрации глюкозы в крови и тканях с ее прямым и антитоксическим действием.

В настоящее время рекомендуется введение глюкозы в составе препарата хромосмон (1% метиленового синего в 25% растворе глюкозы, который используется в количестве 40-50 мл.

Соединения кобальта. Синильная кислота и многие цианиды, реагируя с солями тяжелых металлов, дают комплексные соединения. Впервые для лечения отравлений синильной кислотой Антал в 1894 году предложил азотнокислый кобальт. В опытах В.М. Рожкова с соавторами (1935) хлористый и сернокислый кобальт оказывало неплохой профилактический и лечебный эффект при затравке мышей цианидом натрия в дозе ЛД₈₆.

В дальнейшем многочисленными исследованиями были апробированы гидроксикобаламин (витамин В₁₂, в котором циан группа замещалась на гидроксильную), глютами́т и глюконат кобальта, кобальт - этилендиаминтетраацетат, кобальт-гистидин и другие соединения кобальта.

Во всех этих экспериментах наблюдался положительный профилактический или лечебный эффект при отравлении животных цианистыми соединениями, но особенно демонстративны были опыты, в которых растворы солей кобальта и цианидов предварительно смешивались (С.Г. Голиков, 1972).

На наш взгляд, поиск антидотных средств отравлений цианистыми соединениями среди солей тяжелых металлов, учитывая их значительную токсичность для человека и медленность протекания реакций синильной кислоты, является мало перспективным. Более заманчива возможность использования цианидов в нетоксических дозах для лечения острых или хронических отравлений солями тяжелых металлов.

При отравлении цианистыми соединениями, в первые минуты нарушения кислотно-щелочного равновесия связаны с наличием в крови и тканях несвязанной синильной кислоты, в дальнейшем не меньшее значение приобретает развитие метаболического ацидоза. Среди кислых продуктов, образующихся в результате катаболических реакций, видимо, основным является молочная

кислота. Она образуется в большом количестве во время судорожного синдрома и является конечным продуктом взаимодействия пировиноградной кислоты и водорода при наличии кислородного голодания тканей. Частично молочная кислота нейтрализуется бикарбонатными и фосфатными солями, при этом падает концентрация буферных оснований. Некоторое количество ионов водорода молочной кислоты реагирует с белками плазмы (Г. Рут, 1978). Однако этих компенсаторных механизмов недостаточно и реакция крови сдвигается в кислую сторону. Метаболический ацидоз, развивающийся при отравлении цианидами, по-видимому, можно трактовать как лактат ацидоз.

Для коррекции нарушений кислотно-щелочного состояния, связанного с метаболическим синдромом, следует рекомендовать введение бикарбоната натрия, который играет существенную роль в общей системе терапевтических мероприятий отравления цианистыми соединениями.

Противосудорожная терапия

Клиника тяжелого отравления цианидами характеризуется выраженными клонико-тоническими судорогами. Интенсивная мышечная нагрузка требует значительных энерготрат и, совершаясь в условиях гипоксии, сопровождается образованием большого количества молочной кислоты (А. Ленинджер, 1974).

Судорожный синдром при поражении цианидами усугубляет патологию, так как увеличивает кислородную задолженность тканей и способствует развитию ацидоза. По-видимому, купирование судорожного синдрома должно благоприятно сказаться на протекании клиники и улучшить прогноз отравления.

В экспериментах на животных затравленных цианидами нами (М.И.Зверев, В.Е. Полищук, 1982) было выяснено влияние отечественного транквилизатора бензadiaзепинового ряда – феназепама, а также производного гамма-аминомасляной

кислоты – фенибута на клинику, исход отравления и на ряд показателей энергетического и пластического обменов.

Феназепам обладает выраженными седативно-транквилизирующими эффектами и прочно вошел в арсенал средств для лечения стрессовых состояний и прежде всего для купирования судорожного синдрома (Т.М. Дарбинян с соавторами, 1979; Т.А. Воронина с соавторами, 1980 и др.).

Проведенные исследования показали, что феназепам является хорошим лечебным средством при отравлении крыс цианидом натрия ЛД₉₉. Особенно эффективным оказалось его применение в дозе 10 мг/кг, при которой выживали 67% затравленных животных.

Табл. 11. Выживаемость крыс затравленных цианидом натрия ЛД₉₉ и леченных введение феназепама

Группа животных	Доза феназепама мг/кг	Кол-во крыс шт.	Выжил о шт.	Выжило %	Р
контрольная	-	20	0	0	-
Опытная 1	1	12	3	25	<0,1
Опытная 2	5	12	4	33	<0,05
Опытная 3	10	12	8	67	<0,01
Опытная 4	20	12	6	50	<0,01

Препарат быстро купировал судороги и улучшал ряд биохимических показателей.

Активность большинства ферментов индуцируется естественным биосубстратом и подавляется, репрессируется вырабатываемым веществом, когда его концентрация становится токсичной для клетки (Г.В. Гуляев, 1977). Восстановление пирувата до лактата катализируется ферментом лактатдегидрогеназой (ЛДГ) (А. Ленинджер, 1974) и, видимо, чем больше в организме образуется лактата, тем меньше будет

активность ЛДГ. Следовательно, активность данного энзима, в определенной мере, можно рассматривать, как количественный показатель эффективности противосудорожных средств.

Через 15 минут после развития клонико-тонических судорог в сыворотке крови отравленных цианидом натрия крыс активность ЛДГ падала до $385 \pm 9,1$ МЕ при норме 1027,5 МЕ ($P < 0,001$), свидетельствуя об интенсивной мышечной нагрузке и образовании значительного количества молочной кислоты. При введении на высоте судорог феназепама через 15 минут в сыворотке крови, хотя и регистрировалось репрессия энзима до $880 \pm 24,3$ ($P < 0,001$), но все же активность ЛДГ была выше ($P < 0,05$), а следовательно молочной кислоты образовывалось меньше, чем в контрольной группе.

Следовательно, при отравлении цианидами феназепам, купируя судорожный синдром, снижает потребление энергии и препятствует образованию кислых продуктов, сдвигающих рН в кислую сторону.

Проведенная сравнительная эффективность амилнитрита и феназепама при введении их в различные сроки с момента развития судорожного синдрома у затравленных крыс цианидом натрия показали, что амилнитрит дает лучший результат, чем феназепам ($P < 0,05$) при использовании их после развития судорог. Применение этих средств через 5 минут после развития судорожного синдрома существенных различий в выживаемости животных не дает, а через 10 минут уже более действенным лечебным препаратом является феназепам ($P < 0,05$). Непродолжительное с момента затравки действие амилнитрита, видимо, связано со спадением легких.

Подобное феназепаму действие при отравлении животных цианидами оказывало производное ГАМК, но только в больших дозах – 500 мг/кг и при профилактическом применении.

Табл. 12. Сравнительная эффективность амилнитрита и феназепама при введении их в различные сроки с момента развития судорожного синдрома у затравленных крыс.

Группы животных	Используемое средство	Время введения	Кол-во крыс шт.	Выжило шт.	Выжило %	P
Опытная 1	амилнитрит	При развитии судорог	20	20	100	
Опытная 2	феназепам	При развитии судорог	12	8	67	<0,05
Опытная 3	амилнитрит	5 мин. после развития судорог	12	5	41	
Опытная 4	феназепам	5 мин. после развития судорог	12	7	58	>0,05
Опытная 5	амилнитрит	10 мин. после развития судорог	12	0	0	
Опытная 6	феназепам	10 мин. после развития судорог	12	2	41	<0,05

Борьба с гипоксией

В патогенезе замедленной формы отравления цианидами важное значение имеет развитие смешанной гипоксии: тканевой, вследствие угнетения синильной кислотой и токсическими метаболитами активности ряда дыхательных ферментов, гипоксемическая из-за спадания легких и гемическая, как результат применения метгемоглобинообразователей. Устранение кислородной недостаточности в этих условиях является нелегкой задачей и включает проведение следующих мероприятий:

- увеличение доставки кислорода за счет возрастания его парциального давления во вдыхаемой смеси;
- расправление спавшихся легких;
- уменьшение потребления кислорода организмом (покой, согревание и др.);
- активация тканевого дыхания.

Относительно использования кислорода при отравлении цианидами среди исследователей нет единого мнения. I. Barcroft (1931), W. Wirth (1937), Н.Н. Савицкий (1942) относили оксигенотерапию к неотложным мероприятиям, при лечении отравленных синильной кислотой. А.И. Черкес с соавторами (1964) считали, что вдыхание кислорода и карбогена не имеет решающего значения при оказании первой помощи в лечении отравленных HCN.

В опытах К.П. Иванова (1959) на белых мышах, затравленных абсолютно смертельной дозой цианистого калия, повышенное давление кислорода до 2,8 атмосфер предотвращало гибель всех животных. Однако в экспериментах Н.В. Саватеева с соавторами (1969) на крысах затравленных 2 ЛД₅₀ и 4 ЛД₅₀ кислород при нормальном и повышенном давлении в 3 атмосферы не спасал подопытных животных, только гипербарическая оксигенация значительно увеличивала время их жизни.

Неоднозначные результаты от применения кислорода при повышенном давлении при отравлении цианидами, на наш взгляд, связаны с использованием исследователями различных дозировок яда и времени применения гипербарической оксигенации.

К.П. Иванов (1959) вызывал у мышей замедленную форму отравления, в патогенезе которой гипоксия имеет важное значение, применение гипербарической оксигенации поэтому давало хороший лечебный эффект. Н.В. Саватеева с соавторами (1969) использовали дозы цианида натрия, при которых у крыс развивалась молниеносная или близкая к ней форма отравления, и в этом случае первостепенное значение в патогенезе приобретает нарушение кислотно-щелочного равновесия, и не удивительно, что в этих условиях кислород под повышенным давлением не спасал животных.

Применение гипербарической оксигенации на фоне лечения нитритом и тиосульфатом натрия, то есть при коррекции кислотно-щелочного состояния, приводило при тех же дозировках цианида натрия в опытах тех же авторов к значительному (на 40-50%) увеличению выживаемости крыс, свидетельствуя о важности борьбы с гипоксией.

В проведенных нами (М.И.Зверев, И.А. Настас, 1980) экспериментах на животных ставилась задача вскрыть механизм лечебного действия кислорода под повышенным давлением на отравленных цианистыми соединениями и определить время его применения. Опыты проводились на крысах, затравленных цианидом натрия (ЛД₈₄). Проведенные исследования показали, что гипербарическая оксигенация в зависимости от времени ее производства оказывает неоднозначное влияние на исход отравления цианидами. При создании повышенного давления (3 атмосферы) сразу после введения цианида натрия положительного действия не наблюдалось и все животные погибали, применение его при развитии клонико-тонических судорог давало увеличение выживаемости крыс ($P < 0,01$).

Следующую группу животных сразу после затравки помещали в барокамеру, из которой воздух выкачивался до остаточного давления 0,5 атмосферного, а в момент развития у крыс судорожного синдрома в камеру впускался воздух, то есть давление возрастало в 2 раза. Из 12 затравленных крыс в этой группе выжили 9 ($<0,01$).

Следовательно, при быстром увеличении давления кислорода или воздуха в барокамере, давление газа в альвеолах будет соответственно возрастать, а в плевральной полости оно останется практически без изменений, что способствует расправлению спавшихся легких и восстановлению газообмена в них. Создание повышенного давления сразу после затравки, видимо, несколько тормозит спадание легких, о чем свидетельствует увеличение времени от инъекции до развития судорог, но существенно не влияет на исход отравления.

Лечение отравленных цианидами в барокамере, безусловно, является перспективным, но еще не везде доступным методом. Следует, однако, отметить, что для расправления легких вовсе не требуется создание высоких давлений и, видимо, для этой цели можно использовать кислородные палатки (мешки) из плотной прорезиновой или синтетической ткани, выдерживающей избыточное давление порядка 100 мм рт.ст. Конечно, устранение последствий гипоксии в такой «барокамере» будет протекать значительно медленнее из-за малого парциального давления кислорода в плазме крови.

Для устранения гипоксемической гипоксии следует использовать так же аппараты искусственного дыхания, работающих на принципе введения в легкие определенного объема кислорода или кислородно-воздушной смеси, а так же безаппаратные методы искусственного дыхания: «рот в рот» или «рот в нос».

Для уменьшения потребления кислорода в организме, как уже отмечалось, важное значение имеет противосудорожная терапия, а также покой и согревание. Видимо, согревание отравленных цианидами следует проводить и в летнее время, так как

снижение температуры у них значительное, а оно согласно исследованиям А.М. Антонова, С.В. Гастеева (1971) ведет углублению депрессии обмена фосфолипидов, которое развивается и без гипотермии и является результатом интоксикации цианидами.

Перспективным, но малоизученным направлением борьбы с гипоксией является поиск препаратов активирующих тканевое дыхание. К таким препаратам, как уже говорили, относят метиленовый синий, а также аскорбиновую кислоту, которую С.Н. Голиков (1972) предлагал вводить вместе с рибофлавином. В.М. Виноградов с соавторами (1968) в качестве вещества способного акцептировать электроны в опытах на животных затравленных цианидами использовал гидрохинон.

Коррекция гемостаза

Экстремальное воздействие на организм приводит к развитию адаптационного синдрома с характерным для него возбуждением гипофиз-адреналовой системы, гиперкатехоламинемией, активацией фактора Хагемана – «координационного центра» систем крови, участвующих в защите организма при повреждении: свертывающей, фибринолитической и кининовой (А.А. Дзизинский, А.О. Гомазков, 1976). Цианистые соединения, как типичный стрессор, вызывают активацию свертывающей и угнетение ферментативной фибринолитической систем крови. Эти сдвиги гемостаза при больших дозировках цианидов значительные, и их коррекция приобретает витальную значимость. Проведенные нами исследования на крысах, затравленных различными дозами цианида натрия, показали, что включение гепарина в лечебные средства оказывает благоприятное влияние, увеличивая выживаемость подопытных животных (табл.13).

Табл. 13. Эффективность лекарственных средств при затравке крыс различными дозами цианида натрия

Доза цианида натрия	Лекарственные средства	Кол-во животных шт.	Выжило шт.	Выжил о %	Р
1,5 ЛД ₉₉	Амилнитрит	20	2	10	-
1,5 ЛД ₉₉	Амилнитрит + гепарин	12	6	50	<0,05
2ЛД ₉₉	Амилнитрит + феназепам	12	2	17	-
2ЛД ₉₉	Амилнитрит+ феназепам+ бикарбонат натрия + гепарин	12	6	50	<0,05

Следовательно, в общей системе терапевтических мероприятий по лечению отравленных цианистыми соединениями необходимо включение средств для коррекции гемостаза.

Поддержание функции сердечнососудистой системы

Энергетический и пластический обмены в миокарде отличаются большой стабильностью и при различных экстремальных воздействиях, как правило, страдают меньше, чем в других органах. Не представляет исключения в данном случае и отравления цианистыми соединениями. Но синильная кислота, диссоциируя в организме, активно вмешивается в электрохимические связи, нарушает проводимость, что приводит к нарушениям функции сердечнососудистой системы. Даже отравление средней степени тяжести вызывает боли в

сердце напоминающие стенокардические приступы. В опытах на кроликах, вводя внутривенно 0,6-0,8 мг/кг цианида натрия и вызвав отравление средней тяжести, можно отчетливо регистрировать выраженную брадикардию с замедлением атриовентрикулярной проводимости (удлинение P-Q). А при тяжелом отравлении – полной атриовентрикулярной блокады. Применение холинолитика – атропина нормализует сердечную деятельность. При ослаблении сердечной деятельности Н.В. Саватеева с соавторами (1978) рекомендует применять кордиамин, а при сосудистом коллапсе адреналин.

Профилактика и борьба с инфекционными осложнениями

При отравлении цианистыми соединениями, вследствие спадания легких, одним из самых частых осложнений является пневмония. В целях профилактики и борьбы с инфекционными осложнениями предлагается использовать сульфаниламиды и антибиотики.

Заключение

Согласно проведенным исследованиям и обобщенным данным отечественных и зарубежных авторов, отравление цианидами – это патология, связанная с нарушением кислотно-щелочного равновесия с развитием ацидоза, вследствие недостаточности в организме защитных механизмов, способных быстро обезвредить значительное количество синильной кислоты, а также бурного образования кислых метаболитов. Синильная кислота медленно обезвреживается и выводится из организма отравленного не более 60% в час. Длительное раздражение хеморецепторов на огромной поверхности сосудов, а также, по-видимому, непосредственно головного и спинного мозга, так как для синильной кислоты гематоэнцефалический барьер не является препятствием, приводит к выраженному воздействию на центральную нервную систему. Изменения электрической активности мозга при отравлении цианидами, вероятно, носят неспецифический характер, и на ЭЭГ отчетливо регистрируется три фазы: предсудорожная, генерализованных судорожных разрядов и затухание электрической активности. При молниеносной форме отравления действие на ЦНС с развитием паралича жизненно важных центров и является непосредственной причиной гибели пострадавших.

При замедленной форме – ведущее значение приобретает смешанная гипоксия. Из-за нарушения кислотно-щелочного равновесия и взаимодействия HCN с рядом соединений угнетаются: фосфолипидный обмен, аминокислотный обмен, цитохромоксидаза, дегидрогеназы, декарбоксилазы и еще десятки ферментов. Развивается тканевая гипоксия к выраженным расстройствам биоэнергетики. Из-за несвоевременного окисления метаболитов, они накапливаются в тканях в токсических концентрациях.

Синильная кислота, резко увеличивая концентрацию водородных ионов в крови, раздражает хеморецепторы сосудов и приводит к рефлекторному учащению и углублению дыхания. При отравлении цианидами высокая концентрация ионов

водорода в крови вызывает частое и глубокое дыхание (дыхательная компенсация). Оно приводит к низкому содержанию углекислого газа в крови. Частое и глубокое дыхание при низком содержании углекислого газа в крови, видимо, является веским аргументом в пользу теории (Ensonv ,1965, цит. по Павлова И.В., Чарыкчиев Д.Д.,1973), согласно которой изменение частоты дыхания определяет рН, а не pCO_2 . В крови и тканях значительно возрастает парциальное деление кислорода. Из-за диффузии газов в плевральную полость легкие спадаются, и газообмен в них резко сокращается. Вследствие грубых нарушений функции дыхания к тканевой гипоксии присоединяется гипоксемическая. В крови и тканях содержание кислорода прогрессивно падает, алая окраска кожных покровов и видимых слизистых постепенно меняется на пепельно-серую. Цианистые соединения являются стрессором и вызывают характерные для экстремального воздействия реакции адаптации. Несмотря на скоротечность клиники отравления, отчетливо проявляются возбуждение систем крови (свертывающей, фибринолитической и кининовой), ответственных за защиту организма при повреждении. Гиперадренолинемия приводит к активации фактора контакта и гиперкоагулемическому эффекту (Д.М.Зубаиров, 1966). Нарушение гемостаза при отравлении цианидами носит патологический характер и оказывает неблагоприятное воздействие на исход отравления.

Лечение отравленных цианидами должно включать: коррекцию кислотно-щелочного состояния, противосудорожную терапию, борьбу с гипоксией, коррекцию гемостаза, поддержание функции сердечнососудистой системы, профилактику и борьбу с инфекционными осложнениями. Важное значение в этом комплексе терапевтических мероприятий имеет своевременное обезвреживание в организме синильной кислоты. Обладая свойствами кислоты и нитрила, HCN вступает во взаимодействия с большой группой химических соединений, но из-за ее малой диссоциации скорость этих реакций обычно невелика и часто необходимы

для их протекания определенные условия (рН среды, катализаторы, температура и др.). Не удивительно, что из значительного числа препаратов, предлагаемых для детоксикации синильной кислоты, большинство хорошо обезвреживало ее в пробирке, обладали сравнительно неплохим защитным действием и были малоэффективны при лечении отравлений. Исключение составляют нитриты - метгемоглобинообразователи, механизм лечебного действия которых, основан на способности, временно присоединять некоторые низкомолекулярные соединения: синильную кислоту, окись углерода, сероводород и др. При этом образуется цианметгемоглобин (Коберт, 1891 цит. по В.М. Карасик, 1937). Учитывая, что метгемоглобин (НвОН) – основание, его образование в организме должно сразу сдвинуть рН в щелочную сторону и тем самым уменьшить ацидоз, вызванной синильной кислотой. А далее идет взаимодействие HCN с НвОН. Видимо, в настоящее время в качестве антидотов при отравлении синильной кислотой следует признать только метгемоглобинообразователи (НвОН).

Глюкоза и тиосульфат натрия усиливают действие метгемоглобинообразователей, взаимодействуют хотя и медленно с синильной кислотой, а их гипертонические растворы, вводимые внутривенно, создают ток жидкости из тканей в кровь, препятствуя распространения яда в клетки.

Для коррекции метаболического ацидоза заслуживает внимания применения бикарбоната натрия.

Феназепам успешно купирует судорожный синдром, уменьшает репрессию лактатдегидрогеназы, аспартаттрансаминазы, спасает 67% затравленных цианидом натрия (ЛД₉₉) крыс. Препарат хорошо вписывается в общепринятый метод лечения, увеличивая его эффективность.

Борьба с гипоксией является важной и трудной задачей и для ее решения требуется: расправления спавшихся легких, оксигенотерапия (гипербарическая оксигенация), уменьшение потребления кислорода тканями (покой, согревание и др.), и

перспективным еще нерешенным направлением является активация тканевого дыхания.

Применение гепарина с целью коррекции гемостаза увеличивало выживаемость затравленных цианидом натрия и леченных амилнитритом крыс. В комплексе терапевтических мероприятий важное значение имеет также поддержание функции сердечнососудистой системы и профилактика, и борьба с инфекционными осложнениями.

Нам представляется незаслуженным, что до настоящего времени не обращено внимание на возможность лечебного использования цианистых соединений. Обладая способностью влиять на один из стабильнейших показателей гомеостаза – кислотно-щелочное равновесие, а в малых концентрациях не имея кумулятивного действия (подтвердят табакокурящие), их можно использовать при нарушении кислотно-щелочного равновесия с развитием алкалоза (при некоторых формах эпилепсии, шизофрении и др.), при плохо поддающейся лечению гипертермии. К слову сказать, детям до 16 лет при вирусной инфекции запрещается при повышении температуры применять ацетилсалициловую кислоту из-за возможности развития синдром Рейе.

Будучи комплексообразователями, цианиды хорошо бы справились с выведением тяжелых металлов и радионуклидов.

Список литературы

- Александров В.И. Отравляющие вещества. - М., 1968
- Александров Н.П., Коробов Р.Н., Филиппов В.Г. – Фармакол. и токсикол., 1979, т.42, №6, с. 670 -674
- Алимов И.Ю. Васильев Г.С. – Здравсохранение Таджикистана, 1973, №2, с.22 – 25
- Аникин Г.Д. – Бюл. экспер. биол. и мед.,1966, т.31, №12, с.71 – 74
- Антонов Л.М., Гастеева С.В. - Докл. АН СССР, 1971, т.2000, №5, с. 1229 – 1231
- Арбузов С.Я., Фролов С.Ф. – Воен. мед. журнал, 1964, №6, с. 29 -33
- Бадюгин И.С. Токсикология синтетических ядов. – Казань, 1974
- Баженов С.В. Ветеринарная токсикология. – М., Л., 1958
- Баженов С.В. Ветеринарная токсикология. – М., 1970
- Беленький М.Л. – В кн.: Вопросы фармакологии вегетативной нервной системы. Л., 1952, т.12, с. 51- 67
- Беленький М.Л., Стройков Ю.И. - Бюл. экспер. биол. и мед., 1950, № 11, с. 358 – 360
- Беляков А.А., Мельников Л.В. – Гиг. И сан., 1969, №8, с. 54-57
- Бобков С.С., Смирнов С.К. Синильная кислота – М.,1970
- Бочкарев М.В., Ботнаръ В.П., Василяки А.Ф.,Ченой Ф.М. Клиника, дифференциальная диагностика и лечение хронических интоксикаций пестицидами. – Кишинев, 1970
- Бритван Я.М., Мучник С.Р. - Физиол. журнал СССР, 1935, т.18, в .4, с. 532-537
- Вайль С.С. Патологическая анатомия поражений вызываемых отравляющими веществами. – Л., 1958
- Виноградов В.М., Пастушенков Л.В. – В кн., Изыскание и фармакологическое исследование веществ, повышающих устойчивость организма к чрезвычайным воздействиям. Л., 1968, с. 98
- Виноградов В.М., Пастушенков Л.В., Фролов С.Ф. Использование акцепторов электронов для профилактики и лечения кислородного голодания. – Л., 1968

- Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Неробкова Л.Н., - Фармакол. и токсикол., 1980, т. 43, №5, с. 546 – 551
- Ганышина Т.С. - Бюл. экспер. биол. и мед., 1980, т. 90, №10, с. 439 – 442
- Гастеева С.В., Райзе Т.Е. - Бюл. экспер. биол. и мед., 1975, т. 79, №4, с. 53 -55
- Голиков С.Н. (ред.). Руководство по токсикологии отравляющих веществ. – М., 1972, с. 200 – 228
- Голиков С.Н. (ред.). Неотложная помощь при острых отравлениях. – М., 1977
- Гуляев Г.В. Генетика. – М., 1977
- Дарбинян Т.М., Папанин А.А., Вагина М.А., - Фармакол. и токсикол. , 1979, т. 42, №6, с. 592 -596
- Дашковский А.И., - Фармакол. и токсикол. 1968, т. 31, №4, с. 486 – 489
- Дзизинский А.А., Гомазков О.А. Кинины в физиологии и патологии сердечнососудистой системы. – Новосибирск, 1976
- Дмитриева М.Т., Китровский Н.А.,- Гиг. и сан., 1965, №5 , с. 63 - 68
- Другов Ю.В.(ред.). Санитарно – химическая защита. – М., 1959
- Зайцева М.Г., Воробьева Е.А. – Докл. АН СССР, 1974, т. 215, №4, с. 990-993
- Зверев М.И., Коперский Ф.К., Штырбул Г.Е., Сафроний В.Ф. В кн.: Патологическая физиология некоторых экстремальных состояний. – Кишинев, 1980, с. 43 – 46
- Зверев М.И., Настас И.А. – Библиографический указатель ВИНТИ «Депонированные рукописи», 1980, №8, б/о 71
- Землинский С.Е. Лекарственные растения СССР. – М. 1958
- Зубоиров Д.М. Свертывание крови. – Казань, 1966.
- Иванов К.П. - Фармакол. и токсикол., 1959, № 22, с. 468
- Иванова И.И., Комаров Ф.И., Коровкина Б.Ф., Литвиненко В.Г. Пособие по унифицированным и обще клиническим методам исследования. – Л., 1975
- Изергина А.Ю. О влиянии некоторых ядов на высшую нервную деятельность. 1938

Карасик В.М. - Физиол. журнал СССР, 1935, т.19, №2, с. 575 – 581

Карасик В.М. – Советский врачебный журнал, 1937, №14, с.1051 – 1064

Квасенко О.Ф. - Фармакол. и токсикол., 1962, т.25, №6, с.746 – 749

Колесов О.Е., Черепанова В.Н. – В кн.: Фармакология и токсикология. Киев, 1964, в.1, с.167

Королев Р.В. Санитарно – химическая экспертиза воды и пищевых продуктов. – М.,1971

Костюкова С.З. - Фармакол. и токсикол., 1946, 9, 45

Лазарев Н.В. Вредные вещества в промышленности. – Л.1963

Ленинжер А. Биохимия. – М., 1974

Лос К. Синтетические яды. – М., 1963

Мельникова Т.А. – В кн.: Вопросы фармакологии нервной системы. Л., 1952, т. 12, с.68 – 76

Мецлер Д. Биохимия. – М., 1980

Мируэздера Э.Р.А. Некоторые проблемы гигиены труда и профессиональной патологии. – М., 1960,с. 150 – 157

Молчанов Н.С., Гембицкий Е.В. (ред.). Военно – полевая терапия. – Л., 1978

Москети К.В., Ганжара П.С. - Фармакол. и токсикол., 1969, т.32, №2, с. 214 – 215

Наумов В.Н. – В кн.: Тезисы докладов расширенной научно – практической конференции Смоленского научного общества судебных медиков и бюро судебно – медицинской экспертизы Смоленского облздравотдела. Смоленск, 1975, в.3

Некрасов Б.В. Основы общей химии. – М., 1973

Павлова И.В., Чарыкчиев Д.Д. Кислотно – щелочное равновесие крови при пневмокониозах. – 1973

Полинг Л. Общая химия. – М., 1964

Прозоровский В.Б. - Фармакол. и токсикол., 1967, №2, с. 240 – 243

Рогозин В.Д., Белоусов Б.П., Евсеева Н.К. Радиозащитное действие цианистых соединений. – М., 1963

- Розенберг В.Н. - Фармакол. и токсикол., 1967, т. 30, №1, с.99 – 102
- Рут Г. Кислотно – щелочное состояние и электролитный баланс. – М., 1978
- Саватеев Н.В., Тонкопий В.Д., Фролов С.Ф. - Фармакол. и токсикол., 1969, т.32, №6, с. 328 – 330
- Саватеев Н.В. (ред.). Военная токсикология, радиология и медицинская защита. – Л., 1978, с. 93 – 106
- Савицкий Н.Н. Частная патология и терапия интоксикаций боевыми ОВ. – М., Л., 1938
- Саноцкий И.В., Уланова И.П. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений. – М., 1975
- Сайтанов А.О. – Тер. Арх., 1958, т.30, №1, с.43 – 50
- Синицин С.Н. - Фармакол. и токсикол., 1962, т.25, №1, с.113 – 114
- Слейбо У., Персонс Т. Общая химия. – М., 1979
- Снесарев П.Е. – Невропат. и психиатр., 1939, т.8, № 9 – 10, с.13 – 16
- Снесарев П.Е. Избранные труды. – М., 1961
- Степаненко Б.Н. Курс органической химии. – М., 1975
- Стройков Ю.Н. Клиника диагностика и лечение поражений отравляющими веществами. – М., 1978
- Тодоров И. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. – София, 1968
- Федосеев Ф.Н. – В кн.: Фармакология и токсикология. Киев, 1967, в.3, с.220 – 222
- Франке З. Химия отравляющих веществ. – М., 1973
- Франке З., Франц П., Варнке В. Химия отравляющих веществ. – М., 1973
- Хитров Н.К., Демуров Е.А., Абакдер А.А. – Патол. физиол. экспер. Терапия, 1971, т.15, №2, с. 86 -88
- Щур Е.М., Курлянский Б.А. – Гиг. и сан., 1978, №12, с.90
- Юшкевич Л. Б. - Гиг. и сан., 1953, №3, с.37 -40
- Языков Д.Ф., Райгородская В.Я. – Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии, 1957, №8, с. 72 -76

Antal – Ungar. Archiv. fur Med., 1894, 3, 117
 Barcroft J. – J. Hygiene, 1931, 31, 1
 Chen K., Rose C., Clowes G. – Amer. J. Med. Sc., 1934, 188, 767
 Clemenson C.J., Frodriksson T., Hansen B., Hultman H., Sorbo b. –
 Acta Physiol. Scanl., 1958, 42, 41
 Evans C.L. – Brit. J. Pharmacol, 1964, 23, 455
 Forst A. – Arch. fur exp. Phat. U. Pharm., 1932, 167, 108
 Friedberg K. – Arch. Toxikol., 1968, 24, 41
 Friedberg K., Grutzmacher J., Lendler L. – Arch. Int. Pharmacodyn.,
 1965, 154, 327
 Hug E. Tratamientos de la intoxication cianhidrica, 1934
 Lang S. - Arch. fur exp. Phat. U. Pharm., 1984, 34, 247
 Mladoveanu C., Georghiu P. – Comp. rend. Soc. Biol., 1929, 102,
 164
 Muntsh O. Leitfaden der Pathologie und Therapie der
 Kampfstoffkrankungen – Leipzig, 1941
 Mushett C., Kalley K., Boxer G., Rickards J. – Proc. Soc. exp. Boil.
 Med., 1952, 81, 1-2, 234
 Paulet G. – Comp. rend soc boil. 1957, 11, 1932
 Pflessner G. - Arch. fur exp. Phat. U. Pharm., 1935, 179, 4/5, 545
 Sahlin B. – Scand. Archiv. fur Physiol., 1926, 47, 264
 Schwab R. – Z. Gesamte Exp. Med., 1929, 67, 513
 Shelnly M., Way J. – J. Pharmac. Exp. Ther., 1968, 161, 163
 Way J., Gibbon S., Sheehy M. – Science, 1966, 152, 210
 Way J., Gibbon S., Sheehy M. - J. Pharmac. Exp. Ther., 1966,
 153,381
 Wirth W. - Arch. fur exp. Phat. U. Pharm., 1936, 91, 446
 Wirth W. – Zentralbl. fur Gwbhygiene u. Unfallverhutung, 1937, 24,
 258
 Wood J.L., Cooley S.L. – J. Biol. Chem., 1956, 218, 1, 449

Оглавление

	стр.
Предисловие	3
Глава 1. Свойства цианистых соединений	5
Применение цианистых соединений	5
Методы получения	8
Природные цианистые соединения	9
Физико-химические свойства синильной кислоты	11
Физико-химические свойства хлорциана	14
Токсичность	15
Обезвреживание цианистых соединений в организме	25
Глава 2. Клиника отравления	30
Клиника острого отравления	30
Особенности отравления галоидоцианидами	35
Дифференциальная диагностика отравлений	36
Патологоанатомические изменения	38
Глава 3. Патогенез отравления	42
Глава 4. Лечение	61
Коррекция кислотно-щелочного состояния	61
Противосудорожная терапия	71
Борьба с гипоксией	75
Коррекция гемостаза	78
Поддержание функции сердечнососудистой системы	79
Профилактика и борьба с инфекционными осложнениями	80
Заключение	81
Список литературы	85